BULLETIN GÉNÉRAL

DE

THÉRAPEUTIQUE



BULLETIN GÉNÉRAL

DE

THÉRAPEUTIQUE

Fondé en 1831

RÉDACTEUR EN CHEF :

GILBERT-DREYFUS

Médecin des Hôpitaux de Paris.

TOME 187

ANNÉE 1936

GASTON DOIN & Cie

Editeurs à PARIS

8, Place de l'Odéon (VIe)

BULLETIN GÉNÉRAL DE THÉRAPEUTIQUE

GASTRO-ENTÉROLOGIE

SOMMAIRE DU N° 1 — 1936

Préambule.

Le présent numéro est consacré à la thérapeutique des dysenteries. La fréquence des dysenteries chroniques et méconnues est grande. Journellement nous voyons des malades soignés depuis des années pour entérite, qui continuent à souffrir. Quelquefois, un examen de selles a été pratiqué et a été négatif, mais si l'on fait préciser les conditions de cet examen on apprend que les déjections ont été portées au laboratoire, quelques heures parfois après leur émission.

Aussi est-ce une nécessité absolue chez tout diarrhéique de réclamer un examen de fèces, et de préciser qu'il s'agit d'une selle ni trop solide, ni trop liquide qui est à émettre au laboratoire car la consistance joue un rôle considérable, des matières solides ou liquides ne contiennent pas de parasites, alors que le lendemain une selle pâteuse, obtenue avec un peu de sulfate de soude fourmillera d'amibes par exemple. Il sera possible dès lors d'appliquer un traitement non plus symptomatique, mais étiologique, de blanchir rapidement le malade. Mais encore faut-il se souvenir que le malade blanchi n'est pas guéri, et qu'il est indispensable d'instituer un traitement d'entretien, qu'il faut soigner des années un amibien, un sujet atteint de lambliase, etc. pour éviter toute reprise de l'affection.

Dans le présent numéro, nous avons demandé à MM. Mercier et Augier de bien vouloir vous exposer le résultat de leur expérience thérapeutique et dans leur article le lecteur trouvera toutes les indications, et les modalités du traitement de l'amibiase. Dans un second article le médecin capitaine Debenedetti, en quelques pages trop courtes, étudie le traitement de la dysenterie bacillaire, et comment dans l'armée, grâce à des précautions prophylactiques rigoureuses, on arrive à l'éviter. Enfin l'affection parasitaire jugulée, la colite peut subsister et souvent le traitement thermal est indispensable pour guérir le malade, c'est ce qu'en quelques pages nous expose le Dr Stieffel.

P. Hillemand.

LE TRAITEMENT DE LA COLITE AMIBIENNE

PAR

H. MERCIER et PIERRE AUGIER

Professeur à l'École d'application du service de santé des troupes coloniales

Ancien Chef de Clinique Médicale à la Faculté de Paris

Pour diriger avec efficacité le traitement d'une dysenterie amibienne, il faut avoir présent à l'esprit deux ordres de notions : les unes relatives au comportement de l'amibe dans l'organisme humain, les autres au mode d'action des médicaments dont nous disposons contre ce protozoaire.

L'amibe dysentérique peut vivre à la surface de la muqueuse dans la lumière de l'intestin une vie saprophytique au cours de laquelle elle est éliminée physiologiquement sous sa forme enkystée, forme de résistance et de multiplication qui lui permet d'affronter le milieu extérieur et de devenir l'hôte de nouveaux individus.

Sous des influences que nous connaissons mal, diminuant la résistance générale de l'organisme (refroidissements, fatigue) ou irritant la muqueuse intestinale (intoxication alimentaire, colite microbienne surajoutée, purgation, intervention : appendicectomie), l'amibe acquiert un pouvoir nécrotique et pénètre par effraction dans la sous-muqueuse où elle colonise frappant de mort les éléments cellulaires à son contact. Un abcès est ainsi créé qui s'ouvre dans l'intestin. A l'abcès succède une ulcération. Cette ulcération met en contact la sous-muqueuse riche en vaisseaux congestionnés avec le contenu naturellement toxique et septique du gros intestin. Il en résulte un apport au foie par la voie porte de ces substances et de multiples germes, d'où hépatite toxique et microbienne dont l'expression clinique qui ne fait jamais défaut est l'hépatomégalie douloureuse et une élévation thermique d'importance variable. L'amibe elle-même peut suivre cette voie porte provoquant une hépatite amibienne vraie, premier stade de l'abcès dysentérique du foie.

Si l'infestation est massive, l'évolution morbide se fait à

défaut de traitement vers l'amibiase hépatique et l'abcès du foie. Au contraire dans les formes discrètes ou d'intensité moyenne, l'amibe tend spontanément à redevenir saprophyte. Il ne faut pas oublier que la poussée aiguë de colite amibienne est une maladie autant pour le parasite que pour l'homme. Les ulcérations intestinales se cicatrisent et la réaction hépatique s'atténue en l'absence d'apports parasitaires ou microbiens nouveaux. La guérison paraît survenir, elle est en réalité incomplète et précaire.

La thérapeutique anti-amibienne devra donc être :

1° *Précoce.* — La guérison étant d'autant plus certaine que le malade est soigné avant que l'amibe ne se loge dans l'épaisseur de la sous-muqueuse. Ceci explique les bons résultats lointains du traitement de l'amibiase aiguë de première invasion.

2° *Bien réglée.* — Quelle que soit la phase de la maladie envisagée, l'avenir du dysentérique dépend du choix des médicaments qui doivent être utilisés en quantité suffisante et jusqu'à complète guérison si possible.

Malgré des travaux incessants et l'apparition de nouveaux corps récemment mis à l'étude, on peut toujours ranger en trois catégories les médicaments fondamentaux pour conduire la cure d'une amibiase :

1° L'ipéca, détrôné par son dérivé majeur l'émétine;

2° Les arsenicaux;

3° Les dérivés iodés.

Nous voudrions faire ressortir, comme y ont bien insisté les nombreux auteurs qui ont pris part à la discussion du Congrès d'Hygiène internationale méditerranéenne, en particulier Marchoux et Marcel Léger, la différence d'intérêt que présentent pour le traitement de la dysenterie l'émétine, médication héroïque et les autres médications arsenicales ou iodées qui ne peuvent jamais être que des substances adjuvantes ou de remplacement quand l'emploi de l'émétine paraît impossible. Cette notion admise d'abord au nom de l'empirisme repose sur des bases physio-pathologiques incontestables.

L'émétine.

L'émétine tirée dès 1817 par Pelletier et Magendie de l'ipéca fut introduite dans la thérapeutique anti-amibienne à la suite des recherches de Weder et Rogers à Calcutta en 1912.

Weder et Rogers ont montré que le chlorhydrate d'émétine

tuait rapidement les amibes *in vitro* au taux de 1 pour 10.000 et même de 1 pour 100.000, l'effet étant alors moins rapide.

Dale et Dobell reprenant ces recherches en 1917 retrouvèrent l'action immédiate et rapide de l'émétine pour les solutions concentrées à 1/1.000. Cette action persistait cependant à des doses plus faibles, mais d'autant moins intenses que la dilution était plus grande.

Chez l'homme, l'émétine introduite par voie sous-cutanée diffusée par la circulation s'accumule dans l'organisme et est éliminée par voie rénale et intestinale.

Disons tout de suite que le choix de la voie d'introduction est hors de discussion. L'expérimentation montre que la voie intraveineuse est plus toxique puisque le lapin supporte ainsi 0 gr. 03 du produit au lieu de 0 gr. 10. La clinique confirme cette vue. Citons entre autres nombreuses observations celles de Bensaude, Cain, Rachet faites chez deux malades où la médication par voie veineuse amena des accidents immédiats et tardifs sévères (polynévrite, asthénie, hypotension) avec des doses pourtant moindres que celles préconisées par Petzetakis, le promoteur de cette voie d'introduction. Il l'a conseillée dans les dysenteries sévères ou émétino-résistantes et contre les porteurs de kystes amibiens.

Ce que nous savons du mode d'action de l'émétine infirme cette conception. D'ailleurs, l'un de nous observe depuis plusieurs années des amibiens en provenance de régions infestées où règne la doctrine des injections intraveineuses; les suites ne sont en rien différentes de celles observées chez des malades contaminés ailleurs et traités par voie sous-cutanée. Cette technique d'introduction se borne donc en résumé à accroître les dangers de l'émétine sans aucune contre-partie.

L'accumulation de l'émétine a été démontrée par l'étude de son élimination urinaire faite par plusieurs auteurs parmi lesquels Mulhens et Ribbon, Guglielmetti, Mattei, Savignac et Alivisatos. Leurs résultats sont concordants. Mattei a trouvé que l'élimination d'une dose d'émétine de 0,16 à 0,50 cgr. injectée en 3 à 6 jours durait de 5 à 9 semaines. Cette élimination lente est au surplus discontinue. De cette notion découle la règle de ne faire qu'une série d'émétine par mois. Pour notre part, nous préférons même espacer les séries de 40 jours.

On voit d'autre part que la *dose de principe d'un centigramme par kilogramme de poids corporel* que l'un de nous préconise depuis de longues années dans sa pratique et son enseigne-

ment donne, en tenant compte de ce rythme, un taux d'accumulation voisin de celui expérimentalement déterminé par Rogers comme amœbicide *in vitro*. En effet, la dose totale est atteinte en général en 10 jours pour un sujet de 80 kg. et en tenant compte de l'accumulation du produit, le taux de l'émétine dans l'organisme est à ce moment là proche de 1 pour 100.000.

Il est difficile de savoir si l'émétine agit uniquement par ses propriétés amœbicides puisqu'on constate souvent un effet précoce de cette substance au deuxième ou troisième jour d'une cure alors que les malades ont reçu seulement 16 à 24 cgr. d'alcaloïde ce qui est bien inférieur aux doses que nous préconisons.

Faut-il faire intervenir le rôle hémostatique de ce remède qui supprime les hémorragies favorables à l'action du parasite ou encore son action sur les fibres lisses ou simplement le fait que l'émétine s'élimine électivement comme l'ont montré Carnot et Bondouy au niveau de la muqueuse colique?

Nos données sont encore insuffisantes pour trancher définitivement la question. Il ne faut pas oublier d'ailleurs que la voie principale d'élimination de l'émétine est la voie rénale. Il a été possible à Mattei de doser au cours de certaines diarrhées séreuses abondantes la quantité d'émétine éliminée en 24 heures par les urines et les selles totales chez des amibiens qui avaient reçu par voie hypodermique 0,40 à 0,60 de chlorhydrate d'émétine en 10 jours. Dans quatre cas observés à des périodes différentes, les matières liquides et séreuses contenaient 1/8 ou 1/10 de la quantité d'alcaloïdes éliminée par voie rénale, soit 2 à 3 mgr. dans les matières contre 25 à 30 mgr. d'émétine par litre d'urine.

Quelque soit la part respective du pouvoir amœbicide direct et de l'action surajoutée sur les systèmes vasculaires et les fibres lisses, l'émétine est le médicament de l'amibe dès qu'elle a franchi le barrage de la sous-muqueuse et *a fortiori* quand elle attaque les parenchymes viscéraux, foie, ou poumon. En contre-partie de ce rôle éminent, l'émétine est dépourvu d'action sur les amibes végétant dans la lumière intestinale, en particulier sur leurs formes kystiques. Il est difficile de savoir formellement si l'émétine en ingestion aurait une telle action puisque Ravaut et tous les autres auteurs après lui se sont heurtés à des phénomènes d'intolérance pour l'émétine absorbée par cette voie.

On a essayé de tourner la difficulté en préconisant un

autre produit : *l'iodure double d'émétine et de bismuth.* Il a été expérimenté en Angleterre, et en France par LEBEUF, RAVAUT et MATTEI. Il est souvent mal toléré par l'estomac si son enrobage est insuffisant. De plus, il donne de la diarrhée avec des coliques et ne paraît pas exempt de toute toxicité dont les manifestations rappellent les accidents provoqués par l'émétine. Il est d'un maniement délicat et très désagréable à employer chez les malades et pratiquement abandonné.

L'ipéca. — Depuis la substitution de l'émétine à l'ipéca, celui-ci a perdu son rôle prépondérant dans le traitement de la dysenterie. Il serait toutefois injuste de méconnaître ses qualités et son emploi reste encore répandu car l'ipéca total comme l'ont bien montré GRALL et RAVAUT après lui, est actif non seulement contre les amibes mobiles mais contre les kystes dont il diminuerait la facilité de reproduction et atténuerait la virulence.

Nous ne donnerons pas ici les formules classiques des préparations majeures d'ipéca, sous forme de pilules ou de décoction comme l'ipéca à la Brésilienne. Moins efficaces que l'émétine dans les formes aiguës elles provoquent des vomissements et des vertiges consécutifs à leur absorption.

Nous mentionnerons cependant la formule des *pilules de* SEGOND qui peuvent être utiles dans les formes où les kystes résistent et où l'on est heureux de posséder un arsenal thérapeutique très varié. La préparation proposée par SEGOND peut se formuler ainsi:

Poudre d'ipéca....................	0 gr. 05
Calomel..........................	2 cgr.
Extrait d'opium..................	1 cgr.
Miel blanc.......................	q. s. pour une pilule

Prendre :

— Le 1er jour : 6 pilules avec un intervalle de deux heures entre chaque pilule, soit... (0 gr. 30 de poudre d'ipéca);

— Le 2e jour : 4 pilules, soit (0 gr. 20 de poudre d'ipéca);

— Le 3e jour : 2 pilules, soit (0 gr. 10 de poudre d'ipéca).

Après un repos de quelques jours, reprendre la médication.

Pratiquement, l'ipéca est surtout employé comme composant de la pâte conseillée par RAVAUT et qui associe l'action amœbicide de l'ipéca à celle désinfectante et protectrice du charbon et du bismuth et dont voici la formule :

Poudre de charbon végétal	
Poudre de sous-nitrate de bismuth	ââ 100 gr.
Sirop simple	
Glycérine.	
Poudre d'ipéca......................	4 gr.

Il est bon suivant la posologie et le rythme du traitement de formuler une quantité moindre de façon à ce que la préparation soit fraîche. Chez les malades qui en éprouvent du dégoût on peut le remplacer par des préparations en granulés qui malheureusement à notra avis nécessitent l'adjonction de yatrène ou de rexiode pour les stabiliser ce qui les rend parfois moins tolérables pour la muqueuse intestinale que la préparation magistrale de Ravaut.

Récemment, on a fait entrer dans la thérapeutique un produit ingérable, le *Gavano*, dérivé d'ipéca qui contient l'émétine et la céphaline. Il a pour avantage de ne donner ni nausées, ni vomissements, ni effet toxique sur le rein, le foie, le système nerveux et la pression sanguine. Par contre, son pouvoir amœbicide est moindre que celui des produits actuellement utilisés par voie buccale. Son action serait peut-être intéressante dans le traitement des amibiases viscérales comme médication complémentaire de l'émétine et des arsenicaux injectables.

En résumé, dans la série des médicaments dérivés de l'ipéca, il faut opposer l'émétine agissant sur les amibes localisées dans le tissu conjonctif au delà de la sous-muqueuse et dans les parenchymes viscéraux, mais impuissante contre les kystes à celle de l'ipéca total qui est actif, mais à un moindre degré, non seulement contre les amibes mobiles mais encore contre les kystes.

La voie d'introduction joue peut-être un rôle capital dans la différence du mode d'action de l'ipéca et de son dérivé. C'est ce que laisseraient supposer par ailleurs les résultats de l'iodure double d'émétine, médicament peu pratique et mal toléré et ceux du Gavano, produit encore à l'étude, mais moins actif que d'autres préparations entrées dans la pratique courante.

Les arsenicaux.

L'étude de l'action des arsenicaux dans la dysenterie amibienne montre encore mieux l'importance capitale de la voie d'introduction du médicament dans le traitement de l'amibiase. Cette constatation n'avait pas échappé à Ravaut, qui, le premier, employa systématiquement le novarsénobenzol par voie

intraveineuse puis buccale, après les remarques initiales, mais sans lendemain, de Milian, de Wadaim et Hill, chez des syphilitiques également atteints d'amibiase.

L'injection intraveineuse de novarsénobenzol à la dose initiale de 0 gr. 30 à 0 gr. 45 manifeste immédiatement son action par une diminution des phénomènes douloureux et des selles. En règle générale, une deuxième injection pratiquée quelques jours après accentue cette détente. Parallèlement, l'état général des malades s'améliore d'une façon notable, ils engraissent, leur caractère se transforme.

Cette action sur la nutrition peut être utilisée chez des sujets cachectiques. Elle est distincte comme le prouvent l'évolution des selles et la modification des amibes de l'action proprement anti-parasitaire du novarsénobenzol. Agissant comme l'émétine de façon héroïque dans les amibiases intestinales aiguës, le novarsénobenzol paraît également efficace dans les complications viscérales récentes comme l'hépatite, amenant une rétrocession rapide du volume du foie. Le parallélisme se continue si l'on envisage l'inefficacité du novarsénobenzol intraveineux dans les formes chroniques. L'examen des selles montre que la multiplication des kystes n'est pas enrayée.

Ces constatations incitèrent Ravaut à rechercher s'il ne serait pas possible d'agir sur les kystes en utilisant par la voie buccale des médications insuffisantes dans certains cas par voie intraveineuse ou intramusculaire. Nous avons vu les obstacles à l'emploi *per os* de l'émétine. Au contraire le novarsénobenzol utilisé au début en solution dans l'eau, puis sous sa présentation actuelle de comprimés glutinisés donna d'excellents résultats et l'on peut dire que de l'observation princeps de Ravaut faite en 1915 avec du novarsénobenzol date le traitement actuellement si répandu de l'amibiase au moyen des arsenicaux administrés par voie buccale.

Depuis, les dérivés arsenicaux se sont multipliés. Il est utile de les connaître tous pour pouvoir les employer dans le traitement souvent difficile des porteurs de kystes désespérément rebelles.

Le narsénol. — C'est le novarsénobenzol, utilisé par Ravaut au début, sous forme de comprimés enrobés dans du gluten et contenant 0 gr. 10 de substance active. L'enrobage destiné à éviter l'oxydation doit être brisé avant l'absorption du comprimé pour être sûr de sa dissolution. Ce produit peut être donné à des doses variant de 2 à 10 comprimés par 24 heures pendant

plusieurs jours de suite. Bien toléré par l'estomac, il semble moins actif de l'avis même de RAVAUT que les corps utilisés par la suite.

Le sanluol. — C'est l'ancien 606 abandonné par voie intraveineuse en raison des difficultés de son injection. Par la voie buccale, au contraire, il n'a pas les mêmes inconvénients et présente de nombreux avantages. Il est très bien toléré par les voies digestives. Il n'a pas besoin d'être protégé par un enrobage car il ne s'altère pas à l'air, se conserve très bien et est surtout très actif.

RAVAUT qui lui accordait en dernier lieu la préférence parmi les sels arsenicaux pour le traitement par voie buccale de la dysenterie amibienne a publié l'oservation d'un malade porteur de kystes chez lequel plusieurs produits et notamment plusieurs sels arsenicaux avaient été essayés, en vain, par la voie buccale jusqu'au sanluol.

Stovarsol. — Il semble cependant que l'on doive donner la préférence, et nous nous rangeons à cet égard parmi la majorité des auteurs, aux arsenicaux pentavalents dans le traitement oral de la dysenterie amibienne et en particulier au stovarsol. C'est l'acide acétylaminooxyphénolarsenic. Il fut préconisé par MARCHOUX en 1923 dans le traitement de l'amibiase intestinale et connut très rapidement une grande diffusion. Il se présente sous forme de comprimés de 0 gr. 25 chacun, sa posologie quotidienne moyenne est comprise entre 0 gr. 50 à 1 gr. par jour. On a pu exceptionnellement atteindre les fortes doses de 2 gr. et 2 gr. 50. Il s'élimine par les urines de façon abondante durant les deux premiers jours, puis d'une manière progressivement décroissante pendant les jours suivants, aussi on ne doit jamais donner le stovarsol de façon continue, de manière à permettre son élimination.

Tréparsol. — Il faut rapprocher du stovarsol, le tréparsol dérivé formolé de l'acide métaminoparaoxyphénilarsenic dont la présentation en comprimés de 0 gr. 25 et la posologie sont très proches de celle du stovarsol. Il a l'inconvénient de s'altérer assez rapidement aux colonies. Son élimination plus rapide que celle du stovarsol permet de le prescrire pendant un temps assez long sans arrêt.

Carbarsone. — Nous signalerons enfin le carbarsone, dernier né de la série des dérivés arsenicaux utilisés contre la dysenterie amibienne (c'est le 4-carbaminophénilarsenicoacide, corps blanc cristallin, contenant 29,85 % d'arsenic.

Il se présente sous forme de capsules glutinisées contenant 0 gr. 25 du produit que l'on donnent deux fois par jour. Chopra à qui nous empruntons les détails qui précèdent l'essaya dans une série de 31 cas. Une cure de 10 jours guéri 23 malades, quatre ne furent pas améliorés et chez quatre autres le résultat put être considéré comme douteux. La dose employée ne donna lieu à aucune manifestation toxique.

Les dérivés iodés.

Le dernier groupe des médicaments spécifiques répond aux dérivés iodés connus et étudiés en Allemagne sous le nom de yatrène 105, en France sous le nom de rexiode et mixiode et en Amérique sous le nom de chinoforme. C'est le sel de soude de l'acide iodoxyquinoléine sulfonique contenant 36 % d'iode en combinaison.

Son mode d'action se rapproche de celui des arsenicaux par voie orale et s'oppose à celui de l'émétine. Il agit directement sur les amibes et les kystes en les attaquant dans la couche muqueuse ou au niveau des ulcérations. Il est ensuite absorbé par la muqueuse, passe dans le sang, et est éliminé par le rein, mais la barrière de la muqueuse franchie, le yatrène est sans action sur les amibes logés dans le tissu interstitiel de la sous-muqueuse non plus que sur les amibes logés dans les parenchymes viscéraux.

A la différence de ce qui se passe pour les composés arsenicaux et probablement pour les dérivés de l'ipéca, cette incapacité n'est pas en rapport avec la voie d'introduction du médicament. On peut en effet injecter le yatrène par voie veineuse. Poulsen l'a utilisé sous forme de solution à 5 % à la dose de 20 c.c. pour combattre les septicémies. Ainsi employé, le yatrène reste sans effet sur les amibes. Il ne possède donc pas l'action double des arsenicaux.

D'une faible toxicité, sans danger d'accumulation, le yatrène, malgré son pouvoir amœbicide incontestablement moins grand que celui des dérivés de l'ipéca et des arsenicaux, voit ses indications bien précisées par son mode d'action en surface et par la tolérance de l'organisme à son égard. Il ne détermine aucun trouble de l'état général, ni d'élévation thermique, tout au plus quelques malaises gastriques quand il est pris par voie buccale et une diarrhée séreuse réactionnelle qui s'accompagne d'une certaine sensibilité du cadre colique. Cette

diarrhée séreuse fixe les limites de son emploi, tant par la voie buccale qu'en lavements. D'après OURY et GODARD on peut prévoir la sensibilité de la muqueuse au médicament dans l'amibiase chronique suivant qu'il s'agit d'amibiens constipés qui le toléreront très bien ou de diarrhéiques qui seront plus sensibles. Nous verrons au cours du traitement les adjonctions thérapeutiques qui permettent de faire tolérer le yatrène.

Vioforme. — La tolérance de la muqueuse colique serait d'ailleurs plus grande pour le dérivé halogéné du même corps, l'iodochlorydroxyquinoléine. Ce produit présenté en capsules glutinisées de 0 gr. 25 chacune est administré à la dose moyenne de 0 gr. 75 par jour, durant dix jours. La série étant répétée après un intervalle de 5 à 7 jours. Il ne donnerait à cette dose aucun malaise, aussi bien d'après DAVID et ses collaborateurs que d'après GIORDANO. Les auteurs américains mentionnent une série de 47 cas avec 38 guérisons suivies durant trois à six mois et l'auteur italien, une série de 30 cas avec 28 guérisons contrôlées durant un même laps de temps.

Les indications relatives au choix et à la posologie des substances médicamenteuses que nous venons d'étudier changent évidemment selon qu'il s'agit d'une poussée aiguë d'amibiase ou d'une amibiase chronique.

La poussée aiguë peut être elle-même la première manifestation morbide ou la reviviscence d'une infestation chronique. Si le traitement de l'abcès aigu change peu, les résultats à en attendre et la conduite ultérieure différeront dans les deux cas :

Nous étudierons donc le traitement :

— De la colite amibienne aiguë de première invasion;

— De la colite amibienne aiguë de reviviscence;

— De la colite amibienne chronique.

Amibiase aiguë de première invasion.

Cette première atteinte comporte un traitement médicamenteux spécifique mixte émétino-arsenical, un traitement diététique et des médications adjuvantes qui ont pour but de remonter l'état général et de soulager la douleur. L'efficacité de la médication spécifique a refoulé au second plan, le traitement local par les lavements qui garde cependant quelques indications dans l'amibiase de première invasion.

1° *Traitement médicamenteux.* — Nous ne ferons que rappeler

les notions sur lesquelles l'unanimité des avis s'est faite et qui doivent présider à la conduite de ce traitement.

a) Nécessité d'un traitement d'attaque mixte, comme dans la syphilis et le paludisme.

b) Nécessité d'un traitement bien réglé et suffisamment prolongé. Il ne doit pas se borner à quelques injections d'émétine interrompues dès que les symptômes cliniques ont disparu. Redisons ici que nous trouvons très dangereux de laisser s'implanter la croyance que l'émétine peut se prescrire à des doses très variables suivant les sujets et nous insistons sur la nécessité d'admettre une *dose de principe* pour l'émétine comme pour les médications anti-syphilitiques, dont on ne doit s'écarter que dans des circonstances bien précisées et que nous discuterons.

c) Nécessité de commencer par les doses les plus élevées du médicament, de façon à empêcher toute accoutumance du protozoaire à l'émétine, en prenant les précautions nécessaires pour que ces doses soient supportées par le malade. Cette doctrine s'est fait jour également dans le traitement du chancre syphilitique par la méthode de Pal.

Mais contrairement au novarsénobenzol, l'émétine est un médicament assez bien toléré pour que cette technique puisse être adoptée sans inconvénient.

La cure que nous préconisons consiste à administrer une dose totale d'émétine de 1 cgr. par kg. de poids corporel par fractions quotidiennes de 0 gr. 06 à 0 gr. 08. selon la résistance du malade. Nous la faisons suivre d'une cure arsenicale généralement réalisée par du Stovarsol buccal à la dose de 0 gr. 75 à 1 gr. 25 par jour, durant 8 jours et d'une cure de pâte de Ravaut à la dose de 1 à 3 cuillerées à soupe par jour qui durera jusqu'à la reprise de la médication par l'émétine. Quarante jours après la fin de la série d'émétine, nous refaisons une seconde série identique à la première.

L'émétine. — Nous ne reviendrons pas sur les données expérimentales et cliniques qui font conseiller la *dose de principe de 1 cgr. par kg.* Pour que cette dose soit tolérée sans danger, il est très important d'observer les trois règles suivantes :

1° La dose quotidienne variera de 0 gr. 06 à 0 gr. 08 suivant la résistance du malade. On l'administrera en deux injections intra-musculaires séparées par huit heures d'intervalle. Toutes les fois que l'état du malade le permettra et c'est presque tou-

jours la règle, on commencera d'emblée par la dose quotidienne de 0 gr. 08;

2° Ce traitement doit être fait couché. Cette notion est évidente pour des malades en poussée aiguë, mais elle doit être rappelée soigneusement pour des malades porteurs d'une amibiase jusque-là latente ou compatible avec une existence normale;

3° Nous associons toujours à l'émétine de l'huile camphrée injectée dans la même seringue que l'émétine et du sulfate de strychnine à la dose de 2 mgr. le premier jour, rapidement portée à 5 mgr. si le malade, comme il est de règle, la supporte bien. On peut sans inconvénient mélanger la strychnine à l'émétine dans la seringue au moment de l'injection. On donne en outre, au malade un toni-cardiaque sous forme de digitaline ou mieux d'ouabaïne à petites doses.

Ces précautions prises, la dose d'émétine préconisée est sans danger. Il va de soi que le malade est soigneusement surveillé, chaque jour son cœur est ausculté, son pouls et sa tension sont soigneusement notés.

En effet, l'intoxication par l'émétine ne survient pas sans prodromes et s'il est trop tard pour suspendre le traitement au moment où se manifestent les accidents graves de l'émétine, on peut et on doit guetter les signes prémonitoires qui permettront d'arrêter à temps une médication mal supportée.

Nous les rappellerons ici d'après une étude très attentive faite par MATTEI et étayée sur plus de 1.200 observations personnelles et recueillies dans la littérature. La substance de ce travail a été rapportée dans une communication présentée au Congrès d'Hygiène méditerranéenne.

Ces symptômes sont d'ordre digestifs, urinaires et circulatoires.

On devra surveiller chez le malade en cure l'apparition de *nausées* et de *diarrhée* récidivante.

Les nausées, peuvent, dès les premières injections, incommoder le malade. Elles sont liées, le plus souvent, dans la période de début de la cure à certaines impuretés des solutions employées et indiquent la nécessité de changer de médicament. Mais lorsque cette précaution a été prise, la persistance des nausées doit donner un éveil légitime et il faut envisager la réduction *immédiate* de moitié des doses thérapeutiques couramment employées et apporter une grande prudence dans la poursuite de la cure.

La diarrhée est également un bon symptôme avant-coureur. Tandis que les premières injections diminuent ou suppriment les selles dysentériques, on observe une reprise des selles qui sont liquides, ocres et collantes, assez nombreuses, 5 à 12 par jour. Cette diarrhée n'a été observée que chez des malades pour lesquels la dose thérapeutique approchait de 0 gr. 80.

L'étude systématique des fonctions rénales par la constante d'AMBARD a montré à MATTEI que son élévation progressive et marquée, annonçait des accidents prochains. C'est dire l'importance pratique qu'il faudra apporter à la *surveillance du taux des urines et à la recherche de l'albuminurie.*

Enfin, comme nous l'avons conseillé, on devra très attentivement surveiller l'apparition des premiers symptômes circulatoires, à savoir la *chute de la tension artérielle* et la *tachycardie.*

Signes digestifs, signes rénaux, signes circulatoires souvent parallèlement apparus ou se complétant les uns les autres, quand la diarrhée a ouvert le cycle des accidents toxiques, telle est la pléiade qu'on doit interpréter comme indiquant une intolérance au médicament. Sa suppression à ce stade évitera toute complication grave.

D'autres petits signes peuvent suivre qu'il ne faut pas attendre. Ce sont des *symptômes pulmonaires*; la bronchorrée légère d'abord, puis marquée avec encombrement des bases pulmonaires. Il en est de même des *symptômes nerveux* qu'il vaut mieux ne jamais observer, mais dont l'apparition sera une indication plus pressante encore de supprimer le traitement : douleurs à type de crampe dans les membres inférieurs, extrême fatigabilité du malade à la marche ou dans la station debout, diminution des réflexes rotuliens et achyléens.

Nous avons insisté longuement sur la symptomatologie des petits accidents émétiniens, non point dans le but de montrer la gravité de cette médication, mais pour que le médecin rassuré par une connaissance exacte des prodromes à rechercher chez son malade sache appliquer avec plus de confiance la dose nécessaire de 1 cgr. par kg. que nous préconisons.

Cette même statistique montre en effet, l'absence des dangers réels de l'émétine appliquée selon la méthode et aux doses que nous conseillons. En effet, 70 cas d'intoxication seulement ont été constatés sur 1.200 observations relevées par MATTEI. La mort est survenue 16 fois sur ces 70 cas et dans 15 des cas mortels on avait administré une dose totale supérieure à

1 gr. Dans la seizième observation appartenant à Guy Laroche, la mort est survenue après une dose de 48 cgr.

Ces chiffres montrent que si la crainte de l'émétine doit inciter à une juste prudence on ne doit pas se priver par timidité ou par ignorance des bienfaits de ce médicament à dose nécessaire et suffisante.

Après cinq jours de repos où le malade reste sous l'influence de la médication émétinienne accumulée, on commencera la cure arsenicale.

L'arsenic. — Nous préférons la cure buccale de stovarsol à la dose de 0 gr. 75 à 1 gr. 25 durant huit jours de suite. La nécessité d'un traitement massif continu nous incite à utiliser ce rythme qui est en contradiction avec ce que nous savons de l'élimination retardée du stovarsol pour lequel une cure discontinue de 4 jours sur 8 est préférable. Pour cette raison, nous croyons inutile de prolonger au delà de huit jours la cure de stovarsol, de façon à éviter des accidents par accumulation de la médication.

Ce schéma de cure mixte est très voisin de celui que conseille Carnot. Il fait injecter pendant 10 jours consécutifs 8 cgr. d'émétine ce qui revient en somme à la dose que nous préconisons. Après l'émétine, il institue un traitement au novarsénobenzol par voie intraveineuse, injecté aux doses de 15 puis 30 cgr. tous les 4 jours, jusqu'à concurrence de 10 injections. Après un mois de repos, il fait reprendre une deuxième série analogue.

Au contraire, le traitement de Ravaut consiste en 10 injections intraveineuses de novarsénobenzol aux doses de 0 gr. 30 faites à 4 jours d'intervalle. Après les injections, 1, 2, 3, il injecte chacun des trois jours intermédiaires l'émétine aux doses de 4, 6, 8 cgr. Après les injections, 4, 5, 6, il suspend l'émétine et la reprend aux doses précédentes après les injections 7, 8, 9. Le malade reçoit ainsi en 40 jours, 3 gr. de novarsénobenzol et 1 gr. 08 d'émétine.

Ce traitement est conçu pour utiliser au maximum l'action eutrophique du novarsénobenzol. Il a donné entre les mains de Ravaut et d'autres auteurs d'excellents résultats, mais nous objectons volontiers à son utilisation :

— La longue durée de la phase d'immobilisation du sujet, si si l'on veut injecter correctement l'émétine et le novarsénobenzol;

— La grande quantité d'émétine qui est injectée, sans tenir

compte du poids du malade ni du rythme d'élimination du médicament. Au bout de 40 jours, alors que nous pouvons faire une nouvelle série d'émétine sans inconvénient, les malades de RAVAUT sont encore inaptes pendant près d'un mois à supporter tout nouveau traitement;

— Les injections intraveineuses de novarsénobenzol qui ne sont pas sans présenter des dangers au moins aussi grands que ceux de l'émétine.

Après la cure mixte d'émétine et de stovarsol, nous faisons ingérer de la pâte de RAVAUT jusqu'à ce que 40 jours après la première injection d'émétine nous puissions refaire une nouvelle série d'émétine et de stovarsol aux mêmes doses.

Si l'examen microscopique des selles a montré la persistance de kystes, au lieu d'utiliser le stovarsol pour cette seconde série nous le remplaçons par une autre médication de la série arsenicale (sanluol) ou iodée (yatrène), commençant ainsi chez ce malade la cure de l'amibiase chronique que nous exposerons dans un paragraphe ultérieur :

2° *Traitement diététique.* — Nous pensons que le régime alimentaire peut être très large. Il est inutile de mettre ces malades à la diète, il suffit de leur conseiller un régime peu toxique dans lequel on évitera les débris cellulosiques et des substances irritantes pour la muqueuse intestinale (alcool et épices).

On peut se trouver bien durant les tous premiers jours de soumettre le malade à un régime lacté, de préférence lait écrémé, sucré, pris à doses fractionnées.

3° *Médications adjuvantes.* — Pour calmer la douleur on se trouvera bien d'associer à l'action sédative des cataplasmes chauds l'administration orale de gouttes de laudanum et de belladone selon la formule suivante :

Teinture de belladone.............	ââ
Laudanum de Syndenham.........	

30 gouttes par jour.

Ou encore du laudanum mélangé au sulfate de soude dans la potion de GUILLON :

Sulfate de soude........................	15 gr.
Laudanum.............................	15 gouttes
Eau de menthe........................	150 gr.

A prendre à doses filées dans la journée.

Cette potion sera continuée 3 jours en la ramenant le len-

demain à 10 gouttes et 10 grammes et le surlendemain à 5 gouttes et 5 grammes.

Il est bon, en effet, de ne pas négliger l'action cholérétique du sulfate de soude administré à doses réfractées de façon traditionnelle et avec d'excellents résultats dans les syndromes dysentériques où la congestion hépatique par apports toxiques microbiens ou parasitaires est toujours patente.

Dans certaines formes suraiguës et très douloureuses, il pourra être utile, guidé par l'intensité des symptômes douloureux d'adjoindre à la médication émétinienne, l'action sédative du sérum anti-dysentérique administré en lavement suivant la technique de MONTEL, après un lavement évacuateur de 1 litre d'eau bouillie bicarbonatée et oxygénée. On peut encore plus simplement faire absorber ce sérum anti-dysentérique par la bouche.

L'un de nous, a vérifié dans sa pratique personnelle, les résultats remarquables également constatés par BLANCHART et TOULEC de cette médication dans certains cas où rien ne pouvait faire suspecter bactériologiquement une infection ancienne ou récente par le bacille dysentérique.

Les règles que nous venons de donner peuvent et doivent être, croyons-nous, très étroitement appliquées dans les poussées aiguës d'amibiase de première invasion. Elles ne souffrent que trois exceptions dont deux sont purement théoriques :

a) Une intolérance à l'émétine, que pour notre part nous n'avons jamais rencontrée aux doses et dans les conditions où nous l'administrons;

b) Une émétino-résistance, dont on ne peut préjuger avant d'avoir fait une dose suffisante et que nous n'avons jamais rencontrée au cours d'une première attaque;

c) L'impossibilité matérielle pour un malade isolé dans un poste de recevoir des soins médicaux. Dans ce cas, on est autorisé à conseiller le traitement d'attaque par voie buccale qui est de mise dans certaines amibiases aiguës de reviviscence, plus fréquemment émétino-résistantes.

Amibiase aiguë de reviviscence.

C'est la plus fréquente en France. La poussée dysentérique n'est qu'un épisode aigu survenant chez un amibien chronique. On mettra encore en œuvre le traitement d'attaque en visant

non à guérir l'amibiase, résultat qui ne sera presque jamais obtenu d'emblée, mais à enrayer l'épisode aigu.

Les résultats sont en effet loin d'être toujours aussi brillants que dans la dysenterie de première invasion. La phase aiguë franchie, on verra persister les kystes dans les selles et des manifestations cliniques discrètes, témoignages d'une amibiase chronique dont nous préciserons le traitement.

C'est dans ces amibiases aiguës de reviviscence que l'on peut constater les échecs du traitement émétinien mixte d'attaque que nous venons de décrire.

Il s'agit de sujets dont le traitement a été commencé par quelques injections d'émétine, interrompues aussitôt que les symptômes cliniques ont disparus. Dans d'autres cas, les sujets sont spontanément émétino-résistants.

Après avoir constaté l'échec ou quasi de la première série d'émétine, au lieu de donner le stovarsol par la voie buccale, il y aura intérêt à juger de l'efficacité du novarsénobenzol par voie intraveineuse selon la technique préconisée par Carnot.

Dans ce cas, le *novarsénobenzol* devient le médicament de fond de l'amibiase. On lui associera soit l'ipéca par voie buccale sous forme de pâte de Ravaut, soit en cas d'échec le yatrène.

En effet, ce n'est qu'après avoir fait la preuve de l'inefficacité de l'émétine et du novarsénobenzol injectable, que l'on sera autorisé à tenter par voie buccale le traitement de la poussée aiguë émétino et arsenico-résistantes. Nous renvoyons à l'étude des médications amœbicides pour rappeler l'importance de la voie parentérale qui seule permet aux médicaments d'atteindre l'amibe dans la profondeur de la sous-muqueuse quand elle n'a pas déjà colonisé à bas bruit dans le foie.

Le *stovarsol* pourra être employé à des doses moyennes de 0 gr. 50 à 1 gr. pendant 8 à 10 jours consécutifs et ultérieurement les 4 premiers jours de chacune des deux premières semaines du mois. Ces doses sont nettement insuffisantes pour stériliser une amibiase. Si l'on recourt à des doses plus élevées on risque de produire des intoxications. Nous donnerons à titre documentaire la posologie employée par Melnotte. Il traitait d'ailleurs des dysenteries aiguës de première invasion sur des sujets jeunes de 20 à 25 ans sans tare hépato-rénale (jeunes soldats envoyés aux T. O. E.) avec des doses très élevées allant jusqu'à 2 gr. de stovarsol par jour. Sur 13 observations,

il a eu 13 guérisons définitives sans apparition de kystes amibiens après la destruction des amibes. Il propose le rythme et les doses suivantes que nous donnons à titre documentaire, car nous les trouvons beaucoup trop dangereux :

Premier mois :

2 gr. 50	pendant	2 jours	....	1er jour
2 gr.	—	3 —	....	5e —
Repos	—	5 —	....	10e —
1 gr.	—	2 —	....	
Repos	—	3 —	....	15e —
1 gr.	—	2 —	....	
Repos	—	3 —	....	20e —
1 gr.	—	2 —	....	
Repos	—	3 —	....	25e —
1 gr.	—	2 —	....	
Repos	—	3 —	....	30e —

Deuxième mois :

Première quinzaine : repos.

Deuxième quinzaine : 1 gramme pendant deux jours les deux premiers jours de la semaine, repos cinq jours.

Troisième mois : une cure dans le mois.

Comme pour l'émétine, il est bon d'être averti des symptômes d'intoxication par le stovarsol. Les accidents cutanés sont les plus fréquents et les plus légers sous forme de prurits ou d'érythèmes ortiés ou desquamatifs. Les manifestations thermiques doivent faire suspendre la médication. Elles précèdent ou accompagnent des accidents plus sérieux, nausées, vomissements, hémorragies. Si l'on insistait on pourrait alors voir survenir des complications hépatiques ou une érythrodermie. Mais, il faut savoir qu'il existe pour le stovarsol comme pour les autres arsenicaux de véritables intolérances pour des doses même minimes dont Rachet a rapporté un exemple particulièrement saisissant. Une jeune femme au 7e jour d'un traitement par le stovarsol fut prise de malaise général, avec frissons prolongés, vomissements, élévation thermique à 40, prurit, adénopathies et érythème scarlatiniforme. Les accidents disparurent sans séquelles en 4 ou 5 jours.

Le *yatrène* trouve également ici une de ses indications majeures. Il peut être administré par voie buccale jusqu'à la dose de 3 à 5 gr. par jour, sous forme de poudre, dragées ou mieux de pilules contenant 0 gr. 25 de cette substance.

Sa tolérance peut être limitée bien avant ces doses par des selles fréquentes, aqueuses, et abondantes. On cherchera par l'administration d'opiacés (laudanum, élixir parégorique), de

teinture de canelle ou de bismuth à borner le nombre des selles à deux ou trois par jour tant que durera la cure de yatrène, c'est-à-dire pendant une semaine.

Après cette cure de 7 jours et une semaine de repos on recommence 7 jours encore le yatrène, même si l'examen des selles ne montre plus de kystes. Après 3 ou 4 semaines de repos on refera le traitement de deux fois 7 jours. Il est préférable durant la cure de donner des doses graduellement croissantes comme le recommandent OURY et GODARD jusqu'à la limite de la tolérance intestinale.

Nous reproduisons ci-dessous un schéma de traitement emprunté à ces auteurs et qui est excellent :

Première semaine : 1 à 4 fois 15 gouttes d'élixir parégorique par jour avec :

1er jour	2	fois	1	pilule
2e —	3	—	1	—
3e —	4	—	1	—
4e —	3	—	2	—
5e —	3	—	3	—
6e —	3	—	3	—
7e —	3	—	4	—

2e semaine : repos.
3e semaine : comme pour la première un peu plus fort.

L'adjonction de lavements de yatrène n'est utile qu'en cas de rectite ou de recto-colite. Leur emploi se heurte aux mêmes manifestations d'intolérance. On en trouvera la technique dans le traitement de l'amibiase chronique à localisations rectales.

Toutes les médications de substitution par voie buccale que nous venons d'étudier pour le traitement des formes résistant à l'émétine et à l'arsénobenzol intraveineux trouvent une utilisation plus fréquente encore dans le traitement de l'amibiase chronique en association avec les cures d'émétine.

Amibiase chronique.

Le traitement de l'amibiase chronique est plus difficile à codifier que celui de la poussée aiguë. Quatre cas peuvent se présenter en face desquels il faut résoudre un triple problème : quels médicaments utiliser, à quel rythme les administrer et quand faut-il cesser le traitement et considérer le malade comme guéri.

PREMIER CAS. — *Le malade ignore son amibiase* et le diagnos-

tic de cette affection est porté devant un syndrome de colite chronique accompagné ou non de manifestations à distance, gastriques, nerveuses, hépatiques, qui incitent à pratiquer un examen des selles et font découvrir ainsi l'amibiase chronique.

Chez ce malade on doit faire une cure mixte émétino-arsenicale en suivant les règles que nous avons préconisées dans le traitement de l'amibiase aiguë de reviviscence.

Cette même cure doit être mise en œuvre quand devant un résultat de laboratoire négatif ou douteux on cherchera à déterminer la nature amibienne d'un syndrome colique par un traitement dit d'épreuve.

A partir de cette première cure, le malade entre dans sa phase de surveillance et le « *traitement de consolidation* » sera le même qu'il s'agisse d'un amibien chronique inopinément dépisté ou d'un amibien qui a déjà été très correctement traité par l'émétine au cours d'une période aiguë.

DEUXIÈME CAS. — *Traitement de consolidation.* — Sans avoir la précision des schémas mis en œuvre dans la syphilis, on peut ramener les conseils donnés par la plupart des auteurs à trois techniques :

a) *Traitement de consolidation par voie buccale:* Ces traitements dérivent tous du modèle proposé par RAVAUT qui fait prendre pendant 20 jours, un jour sur deux, la pâte qui porte son nom aux doses de 1 à 4 cuillerées à soupe par jour au moment des repas et le jour intermédiaire de 1 à 6 comprimés de sanluol espacés dans la journée ou au moment des repas. Le sel arsenical peut être changé au fur et à mesure des nécessités.

En faisant ainsi des séries de cures répétées d'abord tous les mois, puis tous les deux mois, puis en espaçant de plus en plus les périodes de repos intercalaires. on peut obtenir d'excellents résultats.

D'autres auteurs utilisent aux phases chroniques de la maladie uniquement les arsenicaux pentavalents alternés ou non avec du yatrène au même rythme que dans la cure de RAVAUT.

b) A l'opposé CHAUFFART et DAUPTER ont préconisé une *cure discontinue d'émétine.* Ils faisaient injecter pendant dix jours consécutifs 4 cgr. par jour de ce médicament et répétaient le traitement tous les mois d'abord, puis tous les deux mois, puis tous les trois mois et cela pendant plusieurs années avant de parler de guérison.

c) Nous conseillons avec Carnot et Rachet d'*associer les deux techniques* en faisant des cures d'émétine moins fréquentes que dans le traitement de Chauffart et Daupter. Pendant la première année de la découverte de la maladie qu'elle se soit présentée sous forme chronique ou aiguë, on fera 3 cures mixtes d'émétine en injection et d'arsenicaux pentavalents par la voie buccale. On fera ensuite la cure de stovarsol et de 20 jours de pâte de Ravaut, puis dans les années suivantes on fera 2 ou 3 cures par an où s'associeront le stovarsol et la pâte de Ravaut.

Pour les cures d'entretien, on pourra se contenter d'une dose totale de 10 cgr. d'émétine par série à raison de 1 cgr. par jour. Ce traitement de consolidation s'applique, bien entendu, à des sujets dont les manifestations morbides régressent et dont les selles ne présentent plus d'amibes.

Il est une question très difficile à résoudre c'est le moment de la suppression de l'émétine. On ne se fiera pas seulement aux examens négatifs de laboratoire, mais on recherchera les tests cliniques qui indiquent peut-être mieux que tous autres que les couches profondes de la musculature intestinale ont cessé d'être irritées par le parasite et que le parenchyme hépatique n'est plus lésé ni par le parasite ni par des apports toxiques venus des altérations de la muqueuse.

Nous attachons une grande importance à la recherche de ces petits symptômes dont la constatation incite à reprendre le traitement par l'émétine plutôt que le traitement buccal, ce sont : la constatation des cordes coliques, la douleur à l'ébranlement du parenchyme hépatique, suivant la technique décrite par Blanc, la sensibilité des malades au changement de saisons (printemps, automne) qui provoquent toujours chez les amibiens même latents de petites manifestations intestinales, exceptionnellement la constatation de doigts hippocratiques.

Dans les formes où les troubles intestinaux persistent d'une façon désespérante malgré la mise en œuvre du traitement que nous venons d'indiquer, l'examen méthodique des selles doit permettre de différencier deux catégories de malades : les porteurs rebelles de kystes et les sujets atteints de colites amibiennes.

Troisième cas. — *Porteurs rebelles de kystes.* — On se trouvera bien d'essayer, comme pour les amibiases aiguës de reviviscence, successivement les diverses médications que nous avons signalées : arsénobenzol intraveineux, les divers arseni-

caux *per os*, le yatrène, les préparations à base d'ipéca, jusqu'à ce que l'on en trouve une ayant une action chez ces sujets. Il faudra faire cet essai très méthodiquement. Chaque auteur a observé des malades chez lesquels plusieurs traitements ont été nécessaires avant de trouver une médication amœbicide efficace.

On n'oubliera pas, dans ce cas, par un examen rectoscopique de mettre en évidence les lésions basses et de leur opposer, s'il y a lieu, une thérapeutique locale par lavements.

Pour les lavements comme pour la thérapeutique par injection, on devra varier les formules employées qui sont d'ailleurs innombrables. Il est en général utile à cette période d'introduire dans les lavements une substance topique qui ajoute son action à celle du produit amœbicide.

a) *Lavement au nitrate d'argent.* — Le classique lavement au nitrate d'argent a rendu de grands services dans les formes aiguës, en luttant contre l'infection microbienne associée. Il peut être utile même dans les formes chroniques. On l'administre à des concentrations progressives allant de 1 pour 3.000 à 1 pour 500, ce qui revient à mettre dans un lavement à garder de 200 ou 250 c.c. additionnés de quelques gouttes de laudanum, des doses comprises entre 0,10 et 0,50 de nitrate d'argent sous forme d'une solution mère à 1 %.

b) *Lavement à l'ipéca.* — Une des préparations amœbicides les plus employées actuellement en lavements est encore le classique lavement d'ipéca qui se formule ainsi :

Ipéca concassé......................	5 gr.
Eau................................	250 gr.

Faire 3 décoctions chacune avec le 1/3 de l'eau. Réduire à 200 gr. pour un lavement. Ajouter :

Laudanum de Sydenham V à X gouttes.

c) *Lavement au yatrène.* — Cette substance doit être utilisée à des concentrations croissantes allant de 1 à 3 %. Il faut d'autre part, prendre la précaution d'employer de l'eau distillée, non acide et surtout de ne pas faire chauffer le yatrène qui est dissocié au delà de 80°.

d) *L'émétine et le novarsénobenzol* peuvent être administrés en lavements. Nous donnons ici une formule de lavement au novarsénobenzol due à Monge qui est fréquemment utilisée à l'hôpital militaire Michel-Lévy, dans le service des dysentériques :

Oxyde de zinc	2 gr.
Sous-nitrate de bismuth...........	10 gr.
Gomme arabique............... ..	4 gr.
Novarsénobenzol..................	0 gr. 10
Laudanum	10 gouttes
Eau..............................	150 gr.

Il y a intérêt à faire précéder tous ces lavements médicamenteux par un lavement évacuateur qui doit être alcalinisé par du bicarbonate de soude (2 %) quand il précède un lavement au yatrène.

QUATRIÈME CAS. — *Colite postamibienne.* — Malgré la disparition des amibes et des kystes, on peut voir persister des troubles intestinaux dus aux cicatrices de la muqueuse et aux lésions des plexus nerveux sous-jacents.

Ces malades offrent le classique tableau des « éclopés » du ventre. Leurs selles sont irrégulières, tantôt à prédominance de diarrhée, tantôt de constipation. Ils ont des douleurs abdominales, parfois au contraire ils souffrent de troubles dyspeptiques et de manifestations à distance (tachycardie, hypotension) qui peuvent l'emporter sur le syndrome intestinal.

Il faut savoir qu'au point de vue thérapeutique, il est très difficile de délimiter la phase amibienne ou la phase postamibienne des séquelles, car un jour ou l'autre à l'occasion d'une poussée colique on peut découvrir des kystes dans les selles.

Devant de pareils malades si par l'interrogatoire on peut suspecter que le sujet a été éventuellement soumis à une infestation amibienne, on doit avant tout appliquer le traitement d'attaque émétino-arsenical comme dans le premier cas envisagé de dysenterie amibienne chronique. Mais ultérieurement, la thérapeutique spécifique doit céder le pas ou s'associer au traitement de la muqueuse et des manifestations réflexes qu'elle conditionne. Il faut donc lui adjoindre :

a) Un régime ;

b) Des médications topiques ;

c) Des médications destinées à apaiser l'ébranlement du système nerveux viscéral.

Le régime des colites doit être institué. On doit éliminer les aliments et les modes de préparation (graisses cuites, épices) auxquels le malade est particulièrement sensible, tout en veillant à ce que l'alimentation soit le moins carencée possible. Il est inutile d'ajouter des carences d'apport aux carences

d'absorption auxquelles sont dues pour une grande part la pigmentation et l'anémie de ces malades et dont la sprue n'est que l'ultime stade.

La pâte de Ravaut rendra les plus grands services par la présence du bismuth associé à l'ipéca. On alternera avec elle des cures prolongées de plusieurs mois de sous-nitrate de bismuth. Bensaude a montré ses heureux effets dus à son action sur le contenu intestinal, sur la muqueuse et sur la musculature.

Enfin, on associera à ce traitement des modérateurs du vague et du sympathique, le plus souvent d'ailleurs ces malades se comportent comme des vagotoniques et sont soulagés par la belladone.

La thérapeutique physiothérapique apporte de réelles améliorations à ces malades ainsi que les cures hydrominérales comme *Plombières*, quand prédominent les manifestations spasmodiques ou réflexes à distance, et *Châtel-Guyon*, quand persistent des lésions de l'épithélium intestinal ou encore quand il s'agit de réaliser une cure cholérétique.

*
**

Le traitement de la dysenterie amibienne chez l'enfant mérite enfin une place à part par sa posologie bien que les médications et les indications soient les mêmes que chez l'adulte.

Nous partageons l'opinion émise par Guido disant que la dysenterie amibienne chez les enfants est plus fréquente qu'on ne le pense. L'assertion de Philippe Manson Bahr écrivant qu'il n'avait jamais rencontré d'amibiase avant cinq ans nous paraît erronée.

Le traitement émétinien se fera à la dose de 1 cgr. par année d'âge, en injections quotidiennes, sans dépasser un maximum de 6 cgr. par jour et la dose totale de 1 cgr. par kg. nous paraît également très légitime chez les enfants. Elle est d'ailleurs inférieure aux doses maxima préconisées par Blanchart et Toulec qui vont de 20 à 50 cgr.

Ce médicament est très bien supporté même chez les tout jeunes enfants comme nous l'a encore montré récemment l'observation d'un nourrisson de 16 mois contaminé par son père amibien, durant un séjour en été au Maroc. La maladie de cet enfant se présentait comme une gastro-entérite des nourrissons avec intolérance au lait et selles muco-sanguinolentes. La persistance de ce syndrome malgré tous les essais diététiques ainsi que l'aspect des selles orientèrent le diagnos-

tic qui fut confirmé très aisément par la constatation des amibes. Ce nourrisson subit 12 injections de 1 cgr. d'émétine dans 1 cgr. d'huile camphrée, la première injection ayant été d'un demi-centigramme. Sous l'influence de ce traitement l'enfant reprit 50 gr. dès la première semaine. Au traitement émétinien succéda un traitement de stovarsol par voie buccale à la dose de 1 cgr. par jour, pendant 8 jours.

Le stovarsol sera donné à la dose quotidienne de 3 mgr. jusqu'à un an, de 6 mgr. jusqu'à 6 ans et 10 mgr. de 6 à 10 ans.

Les injections arsenicales qui peuvent être indiquées seront faites par voie intramusculaire ou sous-cutanée à l'aide du sulfarsénol qui est très bien toléré chez les enfants.

Nous ne voulons par terminer cet article sans souligner la nécessité dans le traitement de l'amibiase comme dans celui des autres affections à protozoaires (paludisme, syphilis, leishmanioses) d'utiliser des *médications efficaces*, à des *doses suffisantes* et suivant un *rythme* enseigné par l'expérience plutôt que de multiplier les essais thérapeutiques avec des préparations d'une valeur moins éprouvée. Nous ne saurions sans trop allonger cette revue les étudier toutes ici. Citons simplement le *Rivanol* (dérivé de l'acridine), le *Crésentyl* (Benzo-méta-crésol) et les produits extraits des végétaux tels que le *Garcinia*, le *Kho-Sam*, le *Simarouba* et l'*Uzara*.

Ces substances trouvent leur emploi suivant qu'elles ont un pouvoir *parasiticide* ou seulement *topique* dans les formes résistant aux autres médicaments ou dans les colites post-amibiennes.

TRAITEMENT ET PROPHYLAXIE DE LA DYSENTERIE BACILLAIRE

PAR

R.-L. DEBENEDETTI,

Médecin Capitaine, Médecin des Hôpitaux Militaires.

C'est à CHANTEMESSE et à WIDAL que revient le mérite d'avoir découvert en 1888, l'agent de la dysenterie bacillaire et d'avoir, du coup, séparé cette affection de la dysenterie amibienne, dont en 1859, LAMBL avait, à Prague, découvert la cause. Bacille de Shiga (le seul doué de virulence élective et le seul vraiment toxigène), bacilles de Flexner et de Hiss sont tenus pour responsables des atteintes les plus fréquemment observées, les Shiga-dysenteries paraissant actuellement plus rares, au moins dans nos pays, que les dysenteries à bacille de Flexner.

Quant à la contagiosité, au mode de transmission, aux caractères épidémiologiques de la dysenterie bacillaire ce sont là faits bien connus depuis qu'est solidement acquise la notion des « porteurs » de bacilles dysentériques et que sont mieux dépistées, grâce à la bactériologie, formes frustes et formes atypiques de la maladie.

Longtemps, la dysenterie bacillaire avait été opposée à la dysenterie amibienne, maladie chronique essentiellement et susceptible de servir de point de départ à des déterminations variées, dont à coup sûr l'hépatite suppurée est la plus banale. La dysenterie bacillaire représentait, elle, un type de maladie aiguë. Or, il n'est pas douteux que cette dernière peut passer à la chronicité et qu'elle peut donner des complications et laisser des séquelles. RIST n'a pas hésité à dire que le rhumatisme était à la dysenterie bacillaire, ce que l'abcès du foie était à la dysenterie amibienne. Le syndrome oculo-uréthro-synovial n'a-t-il pas redonné à la dysenterie bacillaire un intérêt clinique, qui semblait jusqu'alors éclipsé par son intérêt étiologique et épidémiologique. Les recto-colites à bacilles dysentériques, sans tenir la place des recto-colites amibiennes sont aussi bien connues. Tout récemment enfin, le tubage duodénal a permis

de rapporter à la dysenterie bacillaire des angiocholites, dont l'étiologie restait méconnue.

***

Lorsque sévit une épidémie de dysenterie bacillaire, le clinicien rapportera aisément aux bacilles dysentériques un syndrome aigu dysentérique. En présence d'un cas sporadique, toutefois, la seule clinique ne pourra, sans l'aide du laboratoire, porter qu'un diagnostic de présomption. Toutefois, cette aide, pour être fructueuse, réclame des conditions techniques rigoureuses. Ainsi, l'examen des selles devra être mis en œuvre, le plus tôt possible après leur émission. Pour réunir le plus de chances de succès, l'ensemencement des selles devrait être réalisé au lit du malade. La leucocytorrée abondante que révèle l'examen direct des selles oriente déjà le diagnostic bactériologique vers la dysenterie bacillaire, la recherche de parasites étant, par ailleurs négative. Mais il faut savoir que pour obtenir, après isolement, l'identification du germe en cause, il faut compter au moins 48 heures, après l'ensemencement. L'examen bactériologique tardif des selles est voué pratiquement à l'échec : il faut, dans ce cas, avoir recours au séro-diagnostic, longtemps considéré comme un procédé de diagnostic infidèle. Cependant « quoi qu'on en ait dit, écrivions-nous en 1930 dans une étude que nous avions consacrée à la question en collaborant avec de LAVERGNE et MELNOTTE, on peut se fier à la séro-agglutination. Faite dans des conditions de technique rigoureuses et tout particulièrement avec des souches sélectionnées avec soin, elle permet d'éliminer, si négative, le diagnostic de dysenterie bacillaire, si positive à taux élevé, elle signifie que les bacilles de la dysenterie sont à l'origine de la maladie actuelle ; à taux faible, entre 1/100 et 1/300 elle implique une atteinte dysentérique, non plus actuelle, mais antérieure datant de quelques mois et même davantage ». Le séro-diagnostic a l'inconvénient il est vrai d'être tardif : les agglutinines n'apparaissant guère dans le sérum des dysentériques, qu'après sept jours de maladie, au moins. C'est dire que ce procédé revêt toute sa valeur dans le diagnostic des complications ou manifestations tardives de la dysenterie bacillaire : ainsi dans le rhumatisme dysentérique.

A la période aiguë de la maladie, c'est par l'examen bactériologique qu'il faut chercher à identifier le type de bacille dysen-

térique en cause : à la phase tardive de la maladie, dans les complications et formes atypiques de la dysenterie bacillaire, le séro-diagnostic sera d'un très grand secours.

***

Le traitement de la dysenterie bacillaire, pour être envisagé de façon clinique, doit être considéré sous deux angles différents : le traitement de la dysenterie à sa phase aiguë ; le traitement des complications ou séquelles de cette maladie.

Vis-à-vis de la dysenterie aiguë, c'est-à-dire d'un syndrome dysentérique avec atteinte plus ou moins marquée de l'état général nous disposons d'un traitement spécifique, le sérum anti-dysentérique. Toutefois il faut bien savoir que la sérothérapie anti-dysentérique n'est vraiment efficace que vis-à-vis des Shiga-dysenteries. En effet le sérum antidysentérique est obtenu par inoculation au cheval de toxine voire d'anatoxine dysentérique et l'on sait que le seul bacille de Shiga est toxigène. Vis-à-vis des dysenteries à bacilles de Flexner ou de Hiss, ce sérum n'a donc aucune action spécifique et de ce fait n'est pas indiqué en dehors des dysenteries à bacilles de Shiga.

Dopter a bien réglé l'utilisation de ce sérum. Dans les cas bénins (et la bénignité se mesure au nombre peu élevé de selles et à la discrétion d'atteinte de l'état général) de Shiga-dysenterie on peut se contenter d'injecter la dose quotidienne de 20 c.c., trois jours d'affilée. Dans les dysenteries de moyenne intensité on a recours pour amorcer le traitement à des doses de 50 à 60 c.c. de sérum, que l'on élèvera ou que l'on abaissera progressivement en fonction de l'évolution de la maladie.

Il va sans dire que, dans les cas très graves, la quantité de sérum à injecter sera plus élevée :

Il ne faudra pas hésiter à en introduire dans l'organisme 100 c.c., le premier jour. Les jours suivants on renouvellera l'injection d'une dose équivalente ou moins élevée, selon que l'état sera demeuré stationnaire ou aura marqué une détente. Chez les enfants, la dose à utiliser correspond sensiblement à la moitié de celle qui est employée chez l'adulte.

Le sérum est injecté par la voie sous-cutanée et mieux par la voie intramusculaire, qui permet, tout en étant moins douloureuse, une diffusion plus rapide de l'antitoxine. Lorsque la quantité de sérum à injecter journellement dépasse 40 c.c., on répartit en deux ou trois injections quotidiennes l'introduction du sérum.

La précocité avec laquelle est mise en œuvre la sérothérapie antidysentérique est un gage de succès. Or, en bonne doctrine, cette sérothérapie ne devrait être utilisée qu'en cas de Shiga-dysenterie, authentifiée par les recherches de laboratoire. Le diagnostic de certitude n'est guère posé par le laboratoire, que 48 heures après l'ensemencement des selles à analyser. Si l'on attend donc qu'un diagnostic formel ait été fourni par la bactériologie, la sérothérapie ne sera utilisée que 48 heures au plus tôt après que le médecin aura été appelé auprès du malade. Un tel retard est préjudiciable.

En pratique il faut donc, ayant éliminé le diagnostic de dysenterie amibienne en s'aidant d'un examen direct des selles, faire du sérum dès que la dysenterie bacillaire est suspectée et qu'elle revêt une certaine gravité.

Si le laboratoire répond, par la suite, que le germe isolé des selles n'est pas un bacille de Shiga, on cessera immédiatement d'utiliser la sérothérapie. S'il s'agit au contraire de dysenterie à bacille de Shiga, la sérothérapie, par la précocité avec laquelle elle aura été mise en œuvre, aura pu avoir une influence favorable sur le cours et la gravité de la maladie.

Les inconvénients de cette sérothérapie consistent essentiellement dans l'apparition d'accidents sériques banaux. Il ne semble pas que, jusqu'à ce jour, on ait pu constater de paralysie post-sérothérapique consécutive à l'administration de sérum antidysentérique.

La sérothérapie antidysentérique est donc indiquée dans la dysenterie à bacilles de Shiga. Elle peut être utilisée également dans toutes dysenterie sérieuse supposée bacillaire en attendant la réponse du laboratoire.

Dans les dysenteries très graves, où s'éliminent de nombreux lambeaux d'intestin sphacélé, on pourra utilement associer à la sérothérapie antidysentérique, la sérothérapie antigangréneuse polyvalente, à raison de 20 à 40 c.c. selon l'importance de l'élimination des fragments d'intestin gangrené.

Si la Shiga-dysenterie semble être seule à bénéficier de la sérothérapie, toutes les dysenteries bacillaires sont susceptibles d'être heureusement influencées par la vaccinothérapie ou la bactériophagothérapie. Dans le premier cas, on utilise soit des stocks-vaccins, soit des auto-vaccins. Les auto-vaccins, préparés avec des émulsions microbiennes tuées par la chaleur ou l'iode, semblent préférables aux stocks-vaccins. On utilise des doses progressives, en partant de doses très faibles (1/4, 1/2 c.c.).

Dans certains pays, comme le Brésil, le traitement par le bactériophage est considéré comme le traitement de base de la dysenterie bacillaire. On prépare des bactériophages anti-Shiga, anti-Flexner, anti-Hiss. Le bactériophage spécifique est administré par voie buccale : on en absorbera toutes les quatre heures à la période aiguë, 2 c.c. dans un demi-verre d'eau froide. Si au bout de 48 heures, le bactériophage ne donne aucun résultat, il ne semble pas utile de poursuivre cette thérapeutique.

Enfin dans les cas, rares en temps habituels, d'association amœbodysentérique, tels que Ravaut les avait signalés pendant la guerre, on associera le traitement de l'amibiase par l'émétine à celui de la dysenterie bacillaire, suivant les principes que nous venons d'énoncer.

***

Quel que soit le type de dysenterie bacillaire, le traitement spécifique trouvera un adjuvant précieux dans une thérapeutique non spécifique à action générale et locale.

Le traitement hygiéno-diététique mérite de ne pas être négligé. Les malades resteront alités : d'eux-mêmes d'ailleurs, ils n'ont nulle envie de circuler. De l'alimentation devront être proscrits les aliments solides. Le lait est peu indiqué. Par contre le malade pourra boire de l'eau de Vichy, par exemple, de la limonade, du bouillon de légumes. Il pourra aussi absorber des purées très liquides, des compotes de fruits, du chocolat à l'eau. Cette alimentation pour discrète qu'elle soit, doit permettre au dysentérique de faire les frais d'une maladie déshydratante par excellence.

Contre la déshydratation consécutive à la diarrhée, on luttera, avec efficacité, dans les cas graves, par l'introduction dans l'organisme de sérum physiologique ou de sérum glucosé par voie sous-cutanée et, au besoin par voie intraveineuse (250 c.c. de sérum glucosé ou physiologique deux fois par jour dans les dysenteries s'accompagnant d'émission de selles très nombreuses). Sans doute, en théorie, la méthode du goutte à goutte rectal serait indiquée, mais la fréquence des exonérations en interdit pratiquement l'utilisation dans la dysenterie bacillaire.

Les lavements chauds, aussi chauds que le malade les peut tolérer, ont par contre une action sédative parfois très nette. Cette thérapeutique simple (2 lavements par jour) doit toujours être tentée dans la dysenterie bacillaire à sa période aiguë.

De même, le chlorure de calcium semble avoir un effet local heureux. Par voie intraveineuse, on injecte, tous les deux jours 2 c.c. d'une solution à 5 p. 100. Le chlorure de calcium peut être également prescrit par voie buccale en potion à la dose de 4 à 8 grammes, par jour, seul ou associé à d'autres antidiarrhéiques. Le lait de chaux seul, ou mélangé au peroxyde de fer hydraté possède lui aussi une action antidiarrhéique prônée par certains auteurs.

Lorsque la dysenterie bacillaire bénéficie d'une évolution favorable que la thérapeutique favorise à coup sûr, il y aura intérêt à soumettre le convalescent à un régime alimentaire consistant essentiellement en viandes grillées, légumes frais, fruits, etc.

Si la colite déterminée par la dysenterie semble persister, la crénothéapie est indiquée : Châtelguyon et Plombières sont les deux stations, où l'on peut envoyer les convalescents de dysenterie bacillaire, qui tireront, en général, grand profit de leur cure.

Les complications de la dysenterie bacillaire comportent un traitement symptomatique. Ainsi les entérorragies nécessitent la diète absolue avec glace sur le ventre, et la transfusion sanguine en cas de nécessité.

Les perforations intestinales poseront une indication opératoire, que l'état général des malades ne couronnera pas toujours de succès.

Dans les arthrites précoces et graves d'origine toxi-bactérienne le sérum spécifique peut être utilisé localement.

Mais plus intéressant à discuter, parce que d'application moins exceptionnelle, est le traitement du rhumatisme dysentérique et mieux du syndrome oculo-uréthro-synovial. Il semble que ce dernier syndrome soit le plus souvent en relation avec une dysenterie à bacilles de Hiss. C'est dire, que si dans certains cas la sérothérapie a pu déterminer une atténuation des douleurs, elle n'a point agi par action spécifique, mais par protéinothérapie. La salicylothérapie et les médications anti-infectieuses se sont montrées en général inefficaces.

Hombourger préconise par contre un traitement physique. Ainsi, dans les formes de début et de moyenne intensité, les effluves de haute fréquence semblent douées d'une réelle action sédative et les douleurs disparaissent en quelques jours.

Dans les formes avec épanchement, la ponction évacuatrice suivie de l'application transarticulaire de courant galvanique amènerait en 8 jours la régression des phénomènes articulaires.

Quant aux séquelles articulaires, elles sont justiciables de la diathermie ou de la photothérapie : on sait d'ailleurs que le syndrome de Fiessinger revêt le plus souvent une évolution favorable et que les séquelles en sont peu habituelles.

L'uréthrite qui guérit souvent spontanément en quelques jours, peut, cependant, justifier des injections quotidiennes ou bi-quotidiennes de permanganate de potasse dilué à 0,05 p. 1.000 par exemple.

Les collyres à l'argyrol, au sulfate de cuivre ont été utilisés dans le traitement des conjonctivites dysentériques; le collyre à l'atropine dans les iritis. D'ailleurs, le pronostic de la détermination oculaire du syndrome de Fiessinger est habituellement très favorable.

Parmi les séquelles de la dysenterie bacillaire dont le traitement mérite de retenir notre attention, nous citerons les colites ulcéreuses à bacilles dysentériques, dont la rectoscopie permet de déceler les lésions. Certains considèrent que ces colites à bacilles dysentériques s'observent dans 5 % des colites graves.

Des lavements adoucissants à l'amidon, des lavements antiseptiques avec des solutions faibles de permanganate de potasse peuvent être associés à l'administration *per os* du bactériophage obtenu à partir des selles de ces malades.

Enfin, tout récemment, Surmont, Butthiaux et Sevin ont apporté à l'Académie de Médecine deux observations de cholécystites survenues plusieurs mois après un épisode dysentérique. Le tubage duodénal aseptique, obtenu grâce à une double sonde, a permis d'isoler un bacille de Flexner authentique. Des résultats thérapeutiques ont été obtenus par introduction dans le duodénum, au moyen du tube d'Einhorn, d'un auto-bactériophage. Il convient de spécifier que la préparation d'auto-bactériophage n'est pas d'une technique courante.

Pour nous résumer, quant au traitement d'ensemble de la dysenterie bacillaire, nous pourrons dire :

Que la sérothérapie antidysentérique n'a de réelle efficacité que dans la dysenterie à bacilles de Shiga et dans ses complications;

Que dans les autres dysenteries bacillaires le traitement symptomatique banal peut être associé à la vaccinothérapie et à la bactériophagothérapie spécifiques;

Que dans toutes les formes de dysenterie bacillaire le traitement général a une importance, qui se mesure à la gravité de l'atteinte de l'organisme;

Que le traitement physique paraît être actif dans les socialisations articulaires du syndrome arthro-oculo-synovial;

Que l'auto-bactériothérapie peut heureusement influencer certaines séquelles dysentériques comme les colites ou les cholécystites.

*
**

La prophylaxie de la dysenterie bacillaire consiste en une série de mesures destinées à neutraliser les sujets responsables de la contagion, malades et porteurs de germes et à protéger les sujets sains contre la maladie.

Le premier temps, à vrai dire essentiel, de la défense contre la source de la contagion, représentée par le malade, est le dépistage de celui-ci. Ce dépistage est aisé, quand il s'agit de formes typiques de la maladie : les symptômes fonctionnels de la dysenterie bacillaire inciteront en effet le malade à consulter le médecin. Celui-ci se contentera il est vrai d'un dépistage de présomption, tant qu'il n'aura pas obtenu les résultats précis des examens de laboratoire.

Le dépistage des formes frustes de la maladie et des porteurs de germes dysentériques est encore plus complexe et ne saurait être réalisé, en vérité sans l'aide du laboratoire. On peut, au cours d'une épidémie, soupçonner l'existence de porteurs de germes autour des malades, mais comment en avoir la certitude sans la copro-culture ou le séro-diagnostic.

L'expérience allemande a d'ailleurs montré que le résultat pratique du dépistage bactériologique des porteurs de germes était disproportionné aux moyens mis en œuvre. C'est ainsi, qu'en 1908, lors de l'épidémie d'Haguenau, 8.800 examens de selles furent pratiqués par 8 bactériologues.

Après des efforts considérables, 139 porteurs de germes furent dépistés. Très fécondé au point de vue doctrinal, la notion des porteurs de germes ne peut guère recevoir de sanction pratique que dans les petites collectivités, et avec l'aide indispensable de laboratoires compétents.

L'isolement des malades et des suspects fera suite au dépistage (rappelons que la dysenterie bacillaire fait partie des maladies à déclaration obligatoire). L'isolement des porteurs de germes devrait être, en principe, réalisé : mais il est peu applicable en pratique médicale civile. Si le dysentérique est soigné à domicile il devra être isolé dans une pièce condamnée à toute personne ne lui donnant pas de soins. La solution la meil-

leure est, à coup sûr, l'hospitalisation dans un service de contagieux, car outre l'isolement, la désinfection des objets souillés par le malade pourra être réalisée aisément. Les récipients destinés à recevoir les matières bacillifères contiendront des solutions antiseptiques et ils devront être recouverts de façon à empêcher les mouches de s'infecter en se posant sur les excréments. La literie, les chemises, tout ce qui aura pu être souillé par les selles dysentériques devront être soigneusement désinfectés.

Pendant combien de temps devront être appliquées ces mesures d'isolement et de désinfection. Il ne faut pas compter sur l'examen bactériologique des selles pour prononcer l'exeat du malade : rapidement, en effet, le bacille dysentérique disparaît des selles, ou plus exactement son isolement est rendu difficile par suite du développement abondant des autres germes intestinaux. C'est l'examen macroscopique des selles qui semble devoir dicter la conduite du médecin. On peut considérer que l'isolement strict doit être rigoureusement maintenu tant que les selles contiennent du mucus. Toutefois il est prudent de ne rendre à la liberté que les convalescents dont les selles sont redevenues normales depuis une quinzaine de jours. Il est curieux de constater que dans cette prophylaxie, qui doit tant par ailleurs à la bactériologie, ce soit la clinique qui soit appelée à dire son dernier mot en matière d'isolement.

Le dépistage, l'isolement et la désinfection sont les mesures indispensables à mettre en œuvre pour se protéger des sujets émetteurs de bacilles.

Simultanément, la prophylaxie exige la protection des sujets sains et il y a lieu à cet égard de signaler les mesures à prendre vis-à-vis des collectivités menacées et vis-à-vis de l'entourage même des malades.

Un certain nombre de mesures générales tendent à diminuer l'influence des facteurs, qui favorisent la transmission et la diffusion de la maladie. L'éloignement et le traitement des matières usées, l'assainissement du sol, l'épuration des eaux de boisson jouent dans la prophylaxie collective de la dysenterie bacillaire un rôle important. Diminuer l'encombrement, supprimer ou limiter le surmenage, veiller à la bonne qualité de l'alimentation, etc. autant de tâches que doit s'assigner l'hygiéniste. La lutte contre les mouches, vectrices de bacilles dysentériques, butinés au contact de selles bacillifères et déposés sur les aliments n'est pas à négliger. Enfin, il faudra insister sur la nécessité

de mettre en pratique les règles d'hygiène individuelle, dont la plus élémentaire, mais la plus efficace, est le lavage soigneux des mains, avant de porter des aliments à la bouche.

Toutes ces mesures, pour utiles qu'elles soient, ne sont pourtant pas spécifiques. Il n'en est pas de même de la sérothérapie, qui, à titre préventif, a une action parfaitement mise en évidence par Dopter. Mais cette séroprophylaxie ne peut guère être utilisée pour protéger des collectivités importantes (bien que le fait ait été signalé) et il ne faut pas oublier qu'elle ne peut avoir d'efficacité que vis-à-vis de la Shiga-dysenterie.

Dès 1888, Shiga avait utilisé la vaccination pour obtenir une immunisation active. De nombreux vaccins ont été proposés depuis. Toutefois, leur introduction dans l'organisme par voie sous-cutanée détermine en général des réactions locales et générales vives. La voie buccale semble pallier à cet inconvénient et les tentatives d'immunisation au moyen de vaccination par voie entérale paraissent des plus encourageantes.

L'anatoxine dysentérique paraît cependant être le vaccin de choix, car elle détermine avec le minimum de réactions une immunité antidysentérique qui semble solide. Bien qu'elle n'ait guère encore été utilisée sur une vaste échelle, il y a lieu cependant de fonder sur son utilisation des espoirs justifiés.

S'il est une catégorie d'individus, qui, par les dangers de contagion auxquels ils sont exposés, sollicite l'aide de l'hygiéniste, c'est à coup sûr les personnes appartenant à l'entourage des malades. Ce sont elles, qui, au premier chef doivent être protégées soit par sérothérapie préventive soit par vaccination, la sérothérapie ayant l'avantage de déterminer une immunité plus rapide. Aussi bien, famille et personnel soignant ne seront pas dispensés des mesures d'hygiène individuelle, qui sont essentiellement représentées par la désinfection des mains souillées au contact des mains ou du linge des dysentériques et des récipients contenant des matières bacillifères : comme la typhoïde et comme toute maladie à contage intestinal, la dysenterie bacillaire n'est elle pas une « maladie des mains sales » ?

En manière de conclusion à ce tour d'horizon thérapeutique et hygiénique, nous dirons que si la sérothérapie et la vaccinothérapie constituent le traitement essentiel de la dysenterie bacillaire, la vaccination par l'anatoxine paraît devoir en être la prophylaxie d'avenir.

TRAITEMENT HYDROMINÉRAL DES DYSENTERIES

PAR

le Dr Roger STIEFFEL,
Ancien Interne des Hôpitaux de Paris,
Médecin Consultant à Plombières.

Les cures hydrominérales ne sauraient, en aucune façon, constituer un traitement spécifique des dysenteries. On ne connaît pas, en effet à l'heure actuelle, d'eaux minérales possédant des propriétés anti-parasitaires capables de provoquer la destruction de protozoaires aussi tenaces que l'amibe dysenterique ou le lamblia. Quant à la dysenterie bacillaire, elle réalise un syndrome dysentérique aigu qui n'est pas justiciable de la cure hydrominérale. Dans les recto-colites graves enfin, si mal connues encore au point de vue étiologique et pathogénique, et dont la thérapeutique est si décevante, le traitement hydrominéral ne saurait constituer qu'une médication d'appoint capable de déterminer des rémissions plus ou moins prolongées mais non la guérison si difficile d'ailleurs à affirmer dans une affection sujette à tant de récidives imprévues.

Malgré ces réserves théoriques, l'expérience montre que de nombreux malades sont améliorés dans de fortes proportions par les cures thermales. Ce résultat s'explique avant tout par l'action symptomatique des eaux sur les troubles fonctionnels du côlon. En effet :

1° En agissant directement sur la contraction des fibres musculaires lisses ou en rééquilibrant le système neuro-végétatif, les cures régularisent le transit intestinal et favorisent ainsi l'évacuation des produits pathologiques sécrétés par la muqueuse recto-colique;

2° Les troubles de la sécrétion gastro-intestinale, ainsi que ceux des glandes annexes du tube digestif, foie et pancréas en particulier, favorisent l'infestation parasitaire, et leur trai-

tement hydrominéral explique dans une certaine mesure les résultats de cette thérapeutique;

3° L'action bactéricide des eaux peut être utilisée contre les infections microbiennes associées à l'infestation parasitaire;

4° Grâce à leurs propriétés chimiques (présence de sulfate de magnésium) ou physiques (radio-activité) certaines eaux minérales possèdent un pouvoir cicatrisant, cyto-phylactique selon l'expression de JAMIN, qui peuvent être utilisées pour hâter la cicatrisation des ulcérations;

5° Il pourra être utile enfin, de conseiller une cure thermale pour traiter certaines complications viscérales : hépatiques, vésiculaires ou rénales du syndrome dysenterique.

Les quelques remarques précédentes montrent combien sont variables les indications hydrominérales dans les dysenteries. Elles expliquent aussi que ces indications ne se limitent pas au seul traitement de l'intestin, et que l'on puisse être amené à diriger les malades sur une station *a priori* très éloignée de la spécialisation entérologique.

Indications.

Les eaux minérales ne possédant pas d'action anti-parasitaire spécifique, il est facile de prévoir que l'agent causal de la dysenterie n'entre pas en ligne de compte pour l'indication de la cure et le choix de la station. Nous signalerons néanmoins une exception à ce principe : la dysenterie bacillaire qui réalise un syndrome aigu, fébrile et d'ailleurs épisodique et passager, n'est généralement pas justiciable d'une cure hydrominérale; celle-ci étant réservée, comme nous le verrons, aux dysenteries chroniques.

A cette exception près, l'examen parasitologique des selles ne fournit aucune indication spéciale, que le parasite en cause soit l'amibe dysentérique dans sa forme hystolotica ou dysenteriæ, le lamblia ou d'autres parasites inférieurs tels que balantidium-coli, trichomonas, amibes diverses non hématophges, etc. Ces derniers parasites, généralement considérés comme non pathogènes, ne sont cependant pas négligeables, parce que d'une part, ils se développent à la faveur du syndrome dysentérique et que, d'autre part, ils sont souvent associés à l'amibe de la dysenterie ou au lamblia. Jusqu'à un certain point ces parasites peuvent être regardés comme le témoin de la présence de parasites pathogènes qui doivent être recherchés par des examens coprologiques répétés.

Dans ces dysenteries parasitaires, le traitement hydrominéral doit être considéré comme une thérapeutique accessoire; par son action sur le syndrome colitique il favorise et active l'effet des médications spécifiques; mais ces dernières doivent toujours lui être associées, soit dans les périodes qui précèdent ou qui suivent la cure, soit encore pendant la saison thermale elle-même.

Les dysenteries qui ne font pas leur preuve parasitologique et qui constituent le grand chapitre, encore si mal connu des recto-colites graves, dont l'évolution chronique, capricieuse, est si souvent rebelle à toutes les thérapeutiques, peuvent bénéficier également des cures thermales. BARADUC, BAUMANN, FOUCAUD, JAMIN, ont observé des rémissions plus ou moins prolongées, dans ces cas, à la suite de la cure de Châtel. BENSAUDE et RACHET ont signalé des résultats semblables, consécutifs au traitement de Plombières. Mais comme nous le disions dans une statistique récente, ces résultats sont trop variables pour qu'il soit permis de parler de guérison dans une affection dont la thérapeutique se montre si souvent décevante.

Si, dans les formes précédentes, la cure thermale doit être considérée seulement comme un traitement d'appoint, il est permis de tabler avec plus de certitude sur les résultats que l'on peut attendre de ce traitement dans les séquelles de dysenterie. Souvent, en effet, les troubles colitiques persistent longtemps après la disparition du parasitisme intestinal. Ces formes bien décrites par CARLES, sous le nom de « colite post-dysentérique », ne sont plus améliorées par les thérapeutiques anti-parasitaires, et doivent être traitées comme des colites banales, et, à ce titre, elles constituent une indication majeure des cures intestinales.

Quelle que soit l'étiologie du syndrome dysentérique, les indications particulières qui déterminent le choix de la station, dépendront de la prédominance de tel ou tel trouble fonctionnel. C'est ainsi que d'une façon générale, les formes diarrhéiques seront dirigées sur Plombières à condition que la diarrhée soit d'origine colitique. Les douloureux, les spasmodiques relèvent également de Plombières. Les colites avec constipation, stase cœcale et toxi-infection stercorale seront adressées à Châtel-Guyon, à cette réserve près, qu'il s'agisse de formes non douloureuses, sans alternatives de diarrhée ou de débâcles de muco-membranes, symptomatiques de la colite spasmodique.

L'infection microbienne est souvent à l'origine de la per-

sistance du syndrome dysentérique soit que cette infection coexiste avec le parasitisme, soit qu'elle subsiste après la disparition des protozoaires. L'action bactéricide d'une eau à minéralisation forte, telle que Châtel-Guyon, sera, dans ces cas encore, utilisée avec profit.

Les symptômes colitiques n'entrent pas seuls en ligne de compte pour le choix de la station. Le rôle du terrain est, en effet, capital pour expliquer la persévération des symptômes fonctionnels. L'existence d'un état de déséquilibre neuro-végétatif, souvent en relation avec des troubles endocriniens, fera diriger les malades sur Plombières ou même sur Neris ou Divonne lorsque les troubles nerveux ou psychiques dominent le tableau clinique et prennent le pas sur les symptômes colitiques.

Enfin les dysenteries, et l'amibiase en particulier, ne doivent pas être considérées comme des affections purement locales.

On sait combien sont fréquentes les complications hépatiques de la dysenterie amibienne. L'existence d'un gros foie douloureux, fera, dans certains cas, préférer Vichy, aux stations dont la spécialisation est strictement limitée au traitement de la colite.

On n'oubliera pas, d'autre part, que l'infestation parasitaire se développe souvent à la faveur d'un trouble de la sécrétion hépatique ou vésiculaire, et cette notion, importante surtout dans la lambliase, fera encore choisir, à cause de leurs propriétés cholaggoues, des stations telles que Vichy ou Châtel-Guyon.

Contre-indications.

Pour que le syndrome dysentérique puisse bénéficier du traitement hydrominéral, il faut avant tout que l'état général des malades soit suffisant pour supporter le déplacement et les fatigues de la cure; c'est dire que les sujets alités, très déprimés, amaigris, cachectiques, ne sont pas habituellement justiciables d'une saison thermale. De même, cette thérapeutique n'a pas une action suffisamment rapide pour qu'il soit possible de la mettre en œuvre dans les formes aiguës, fébriles ou hémorragiques. C'est pour cette raison que la dysenterie bacillaire doit, à notre avis, comme nous l'avons dit plus haut, être éliminée. Le traitement hydrominéral n'est pas non plus à conseiller, en règle générale, dans les formes récentes de la

dysenterie amibienne, surtout au cours des poussées aiguës de cette affection ainsi que dans les cas de recto-colites graves à évolution aiguë.

Ces contre-indications sont surtout nettes pour la cure de Châtel-Guyon. Il semble qu'à Plombières elles soient moins absolues et nous avons personnellement traité, avec succès, deux formes graves de recto-colite dysentériforme avec amaigrissement important, fièvre élevée et anémie intense. Mais ces faits paraissent constituer une exception, et la règle précédente reste valable pour toutes les stations thermales, dans la grande majorité des cas. En tout état de cause d'ailleurs, la cure devra, dans ces formes aiguës ou subaiguës, être extrêmement prudente, et elle sera toujours associée soit à une thérapeutique antiparasitaire énergique soit à un traitement local ou général de la recto-coite.

Les syndromes dysentériques aigus constituent la seule contre-indication du traitement thermal. Au contraire, la présence de parasites dans les selles ne suffit pas, à notre avis, malgré l'opinion contraire de certains auteurs, à l'éliminer. Dans des cas très nombreux les malades obtiennent, aux eaux, une amélioration appréciable de leur état, alors même que subsiste l'infestation parasitaire.

Indications spéciales des principales stations françaises et techniques de cure.

En France, deux stations revendiquent le traitement des affections intestinales. Nous avons signalé, chemin faisant, les indications principales de Châtel-Guyon et de Plombières. Aussi nous hornerons-nous, dans ce chapitre, à l'énumération des symptômes qui feront préférer l'une ou l'autre de ces cures. Nous montrerons en même temps comment la technique du traitement propre à chacune de ces stations, s'explique par leur spécialisation respective.

La propriété caractéristique des Eaux de Châtel-Guyon est leur action excitante, tant sur la motricité que snr la sécrétion intestinale.

Ces effets sont dus à la composition chimique des eaux, riches en sels de magnésium de sodium. La cure de boisson a ici une place prépondérante; elle se fait par doses progressives, fractionnées et répétées un grand nombre de fois dans la journée. L'eau ingérée active la motricité intestinale, à la fois, par

son action sur la muqueuse entéro-colique, et par ses propriétés cholagogues. Ce double effet explique également les propriétés bactéricides de la cure de Châtel-Guyon.

L'eau minérale sera portée plus directement au contact des portions basses sigmoïdo-rectales de la muqueuse colique, par l'emploi du goutte à goutte rectal qui trouve, à Châtel, ainsi que l'a bien montré BAUMANN son indication essentielle dans le traitement du syndrome dysentérique. La quantité d'eau instillée varie de 300 c.c. à 600 ou 800 c.c. Sa température est voisine de la température du corps : 37° à 38°; elle est maintenue constante pendant toute la durée de l'opération qui varie de 30 à 45 minutes selon la dose employée. L'action cicatrisante du lavage intestinal donné au goutte à goutte est surtout remarquable dans les lésions chroniques, torpides, ne déterminant pas de douleurs violentes ni d'hypersécrétion trop marquée.

Quant aux applications hydrothérapiques : bains tièdes, douches de toute nature, application du cataplasme de boue, très employé à Châtel-Guyon, elles ne constituent pas le traitement caractéristique de cette station. Elles sont employées simplement pour atténuer l'effet trop excitant que pourrait avoir l'administration interne de l'eau sur certains intestins sensibles.

Les propriétés thérapeutiques de Châtel-Guyon et le mode d'administration des eaux expliquent que les formes justiciables de cette cure sont les syndromes dysentériques chroniques évoluant à bas bruit, avec peu de douleurs et de diarrhée. Les formes avec constipation, stase cœcale, et phénomènes de toxi-infection intestinale et hépato-biliaire en constituent donc l'indication prédominante. Les complications vésiculaires du syndrome dysentérique bénéficieront également au premier chef de la cure de Châtel.

***

Plombières possède des propriétés exactement inverses de celles de Châtel-Guyon. Ses eaux peu minéralisées, hyperthermales et très radio-actives ont une action essentiellement sédative, à la fois sur la motricité et sur la sécrétion intestinales.

Dans cette station, la cure est avant tout externe. Le bain tiède (34° à 36°) prolongé, en constitue l'élément essentiel. Sa durée est portée progressivement de 15 à 40 minutes ou

même une heure quand l'état général des malades le permet.

A l'action générale du bain, les applications chaudes sur l'abdomen ajoutent leurs effets sédatifs locaux sur la région douloureuse. La douche sous-marine est donnée dans le bain à la température de 42° à 44°. Elle réalise à la fois une application chaude et un massage vibratoire très doux du cadre colique. La sédation des phénomènes douloureux et des spasmes est encore obtenue par l'application sur l'abdomen du cataplasme à eau courante donné dans le bain et de la compresse d'eau thermale très chaude appliquée après le bain, pendant le repos qui suit ce dernier. Des douches de toute nature, en pluie ou en jet, données habituellement à la température de 37° complètent le traitement hydrothérapique.

Le goutte à goutte rectal est très employé à Plombières. La technique est la même que celle usitée à Châtel-Guyon. Ce lavage constitue un véritable bain interne radio-actif qui régularise le transit colique et diminue l'hypertonie de la musculature intestinale, comme l'ont montré les belles expériences physiologiques de Santenoise, Merklen et Vidakovitch. De plus le goutte à goutte de Plombières diminue la congestion de la muqueuse et possède certainement des propriétés cicatrisantes très nettes.

Au contraire la cure de boisson est, à Plombières, tout à fait accessoire. Les sources froides dites « Savonneuses » ont une action diurétique et laxative. Les sources chaudes paraissent augmenter l'effet sédatif de l'hydrothérapie.

Les propriétés et la technique de la cure de Plombières permettent de prévoir que cette station agit avant tout sur l'état général des malades. La régularisation du transit intestinal est obtenue grâce à la stabilisation du système neuro-végétatif. C'est dire que les malades justiciables de la station vosgienne sont, d'une part, les diarrhéiques, les spasmodiques et les douloureux; et d'autre part, ceux chez lesquels le syndrome dysentérique est associé à des troubles nerveux caractérisés par un syndrome vaso-moteur, des phénomènes d'angoisse précordiale, des palpitations, etc.

A ce titre, la cure de Plombières pourra être utilisée dans certaines formes subaiguës, au cours de poussées évolutives de la dysenterie et des recto-colites graves, alors que Châtel-Guyon serait formellement contre-indiquée dans ces cas.

Il serait souvent très profitable de combiner les deux cures.

Celle de Plombières, en calmant les douleurs et les spasmes préparerait en quelque sorte la cure de Châtel dont on pourrait, lorsque les phénomènes inflammatoires seraient éteints, utiliser les propriétés désinfectantes, cicatrisantes et cholagogues.

Conclusion.

Les dysenteries ne constituent pas une indication traditionnelle des cures thermales, qui sont en règle générale réservées au traitement des troubles fonctionnels, sans étiologie spécifique, et sans substratum anatomique grave. Nous avons vu néanmoins que, dans la plupart des cas, le syndrome dysentérique et même la présence de parasites dans les selles ne constituent pas une contre-indication de cette thérapeutique. Mais nous avons montré aussi qu'il ne s'agit en somme que d'un traitement symptomatique du syndrome colitique et de ses complications. D'ailleurs les indications spéciales que nous avons retenues pour le choix de la station ne sont autres que les indications classiques de Plombières ou de Châtel-Guyon. En dehors des syndromes post-dysentériques dans lesquels la dysenterie n'intervient plus qu'à titre d'étiologie de la colite, et pour le traitement desquels la crénothérapie prend une place prépondérante, le traitement thermal devra toujours être employé concurremment avec les médications anti-parasitaires spécifiques.

NOTES PRATIQUES

Colopathie à trichocéphales:

On peut avoir recours :

1° Soit au *thymol:*

Prendre tous les matins pendant cinq jours, quatre capsules de 0 gr. 50 cgr. de thymol. Pendant le traitement ne prendre ni graisse, ni alcool;

2° Soit à l'*essence de chénopode:*

Prendre en trois doses, heure par heure, six capsules d'essence de chénopode dosées à XV gouttes par capsule.

Au bout d'une heure, prendre une purge de sulfate de magnésie.

Rester à la diète et au lit jusqu'à effet complet de la purge.

Le traitement peut être renouvelé au bout de douze jours :

3° Soit pendant cinq ou six jours à un lavement d'un litre d'eau, auquel on ajoutera six gouttes de *benzine* ordinaire du commerce.

Oxyures:

On peut avoir recours :

a) Au *carbonate de bismuth:* un paquet de dix grammes 1 heure avant chacun des deux repas, faire ainsi 3 cures de cinq jours séparées par cinq jours de repos.

En même temps pendant 8 jours, prendre et garder un petit lavement d'une bouteille d'eau d'Enghien;

b) Ou encore :

Chaque soir un lavement d'eau bouillie sucrée (dix morceaux de sucre dans un verre d'eau), et une onction dans l'anus avec gros comme un pois d'*onguent napolitain* dédoublé, 20 gr.

De plus un jour sur deux le matin dans une cuillerée de miel, prendre :

Poudre de Semen contra.................. 0 gr. 50 cgr.
Un paquet n° 10.

Lambliase:

a) Traitement d'attaque :

Yatrène en pilules de 0 gr. 25 cgr. pendant 8 à 10 jours en montant progressivement à 12 pilules si possible les derniers jours. Diminuer la dose en cas de diarrhée trop abondante.

b) Traitement d'entretien :

Cures régulières de sous-nitrate de bismuth;

Cures tous les deux ou trois mois d'arsenicaux pentavalent (stovarsol ou acétylarsan).

Trichomonas:

Quinze à vingt gouttes d'essence de térébenthine en lavement avec jaune d'œuf et laudanum pendant plusieurs jours.

Ascaridiose:

On peut employer :

a) La *santonine.*

Ou, en solution huileuse :

Santonine........................	10 cgr. (adulte).
Huile de ricin...................	20 gr.

Ou en poudre dans du miel

Santonine.................. ..	5 à 10 cgr.
Calomel.....................	15 cgr.

b) Le semen contra. Dans un peu de miel.

Chez l'enfant, on donnera cinquante centigrammes à quatre grammes de poudre de semen contra, puis on administrera un des paquets suivants :

Calomel...	āā 5 cgr. par année d'âge jusqu'à douze ans
Scammoné...............	

LES LIVRES NOUVEAUX

Harvier : **Pathologie digestive**, 1 vol. in-18, 162 p. Masson.

En ces quelques pages l'auteur a réussi le paradoxe de résumer d'une manière courte, claire et précise, ce que tout étudiant doit savoir de la pathologie digestive. L'idée d ensemble de ce livre a été de grouper les principaux symptômes et syndromes digestifs suivant un plan physiologique.

Le premier chapitre est consacré à l'étude des troubles moteurs digestifs : les sténoses du cardia, du pylore, l'insuffisance pylorique, l hypertonie gastrique, l'atonie, l'aérophagie, la constipation et la stase intestinale, l'occlusion intestinale.

Le deuxième chapitre a trait aux troubles sécrétoires : hypercrinie, hypocrinie gastrique, diarrhées.

Le troisième chapitre étudie la sensibilité digestive, douleurs gastriques, coliques solaires, la séméiologie des douleurs tardives, la recheche des points douloureux, les douleurs dyspeptiques.

Le livre se termine sur les conseils pour examiner un malade digestif.

P. H.

Hutet : **Les colites non spécifiques.** *Revue de Médecine*, 1933, n° 1.

Excellent article qui expose simplement et avec clarté ce que l'on doit penser et connaître des colites, les colites parasitaires étant éliminées.

L'auteur décrit successivement les symptômes des colites, leurs réactions à distances, leurs formes cliniques: entérocolite muco-menbraneuse, muqueuse; les colites avec fermentation, avec putréfaction, les colites spasmodiques et atoniques, les colites anaphylactiques, les colites segmentaires.

Il termine par une bonne étude des complications et par un chapitre thérapeutique.

P. H.

Goiffon : **Manuel de Coprologie clinique.** Masson, 1935.

Ce petit manuel contient toutes les notions récentes concernant l'examen des selles. Après une première partie de physiologie normale, l'auteur aborde l'examen des selles, indique comment on doit prélever la garde-robe, il en fait l'étude microscopique, chimique, parasitologique, bactériologique enfin. Puis dans une troisième partie, il tente d'établir des syndromes coprologiques.

P. H.

Le traitement des ulcères gastroduodénaux (*Annales et Bulletin de la Société Royale de Médecine de Gand*, nov. 1934, p. 229 à 310).

Ce numéro consacré à l'étude de la thérapeutique des ulcères gastroduodénaux comprend 5 articles de Braye, de Moutier, de Finsterer, de Foyer, de Dauwe.

Cette série d'articles qu'il est impossible de résumer, met bien en évidence les tendances actuelles du traitement des ulcères gastroduodénaux.

Tous les auteurs sont d'accord pour commencer par un traitement médical, mais dès qu'il s'agit d'opérer les divergences commencent, et dans quelques-uns des articles que nous citons, se trouvent des critiques de la gastrectomie, telle qu'on tend à la pratiquer actuellement de plus en plus.

P. H.

CARRASCO : **Prolapsus du rectum** (Masson, 1934).

Ce livre est presque uniquement consacré au traitement du prolapsus du rectum. L'auteur étudie successivement les traitements par cautérisation, par sclérose, les procédés chirurgicaux d'excision, de suspension, etc.

Ce travail richement illustré comporte une part de technique chirurgicale très précise.

P. H.

TISON : **Les lésions inflammatoires du rectum** (étude anatomo-clinique). Lille, 1934, Douriez Bataille).

Cet important travail est consacré aux lésions inflammatoires du rectum. Le lecteur y trouvera une étude complète, clinique, anatomique et thérapeutique des inflammations du rectum, ainsi qu'une bibliographie de la question. Nous ferons toutefois une critique. A notre avis T... n'a pas assez séparé deux ordres de faits : les rectites non sténosantes d'une part, des rectites sténosantes d'autre part dans leurs rapports avec la réaction de Frei.

Des lésions inflammatoires du rectum, les unes guériront, mais les autres continueront à évoluer malgré le traitement, en particulier les rectites d'origine lymptogranulomatose. A la lumière des données nouvelles fournies par Jersild, par Frei, il n'a pas assez repris ni passé au crible, les travaux antérieurs que l'on doit reviser, et en particulier, il n'a pas assez fait ressortir le rôle des associations vénériennes : maladie de Nicolas Favre associé à une syphilis ou à une blennorragie rectale.

Ces faits sont d'une importance capitale, car une simple réaction de Frei positive, permettra, au cours d'inflammations du rectum de poser un pronostic grave et d'avoir recours à un traitement prolongé à base d'iode, de salicylate de soude, et d'antimoine.

Ces quelques réserves étant faites, il s'agit là d'un livre utile à tous ceux qui s'occupent de pathologie rectale et qui doit être lu.

P. H.

Ier Congrès international de gastro-entérologie, Bruxelles 1935.

Il est impossible de résumer ici les différents rapports de ce congrès consacré aux gastrites, aux rectocolites.

Après un très remarquable exposé de Lion sur l'historique des gastrites et des dyspepsies, Hurst, Zweig, Berg, Moutier, Lion étudient successivement l'étiologie, la symptomatologie, la thérapeutique médicale des gastrites, leurs caractères radiologiques, anatomo-pathologiques, biochimiques, alors que Konjetzny et Paschoud précisent la thérapeutique chirurgicale.

Dans une deuxième partie Gallart-Mones, Snapper Dall'acqua, Vimtrup, Goiffon passent en revue les principaux caractères des colites ulcéreuses graves non amibiennes, alors que Donati insiste sur le traitement chirurgical. Il faut ajouter qu'au cours des communications, cette tendance chirurgicale a été critiquée.

P. H

LES MÉDICAMENTS

Traitement des vomissements de la grossesse par les acides aminés, par le Dr Jullien (de Joyeuse). *Concours Médical*, Paris, n° 25, juin 1934.

L'auteur publie une observation intéressante où il a pu obtenir la cessation des vomissements incoercibles, grâce à l'emploi d'une solution de tryptophane et d'histidine (hémostra). Cette observation permet d'envisager l'application à de multiples cas la thérapeutique par les acides aminés. Jusqu'à une époque récente, on connaissait assez mal le rôle biologique de ces acides qui constituent un élément capital du protoplasma de tous les êtres vivants et il y a très peu de temps qu'ils ont attiré l'attention (G. Lyon, *Bulletin médical*, 5 mai 1934) et pris en thérapeutique une place qui devient chaque jour de plus en plus importante.

MM. Fontès et Thivolle, de Strasbourg, dans une série de communications à la Société de Biologie et à l'Académie des Sciences, ont mis en lumière le rôle essentiel joué par certains acides aminés dans l'hématopoïèse, dans le métabolisme azoté et tiré de leurs travaux des conclusions particulièrement intéressantes en ce qui concerne leur emploi dans le traitement des anémies. D'autre part, MM. Weiss et Aron ont traité de nombreux malades porteurs d'ulcères gastro-duodénaux en évolution par des injections d'une solution d'histidine à 4 °/₀. De son côté, M. J. Lenormand, remarquant que certaines affections sensibles à la protéinothérapie, bénéficient d'une thérapeutique par les acides aminés introduits par voie dermique, a eu l'idée de traiter les ulcères gastro-duodénaux par une solution de tryptophane et d'histidine, et ensuite par une solution à 4 °/₀ d'histidine, et il a pu constater que les épigastralgies, qu'elles soient d'origine ulcéreuse ou qu'elles soient dues à une autre cause, cèdent de la même façon aux acides aminés, en particulier à l'histidine. D'autres essais enfin ont été faits en utilisant soit la solution de tryptophane et d'histidine, soit la solution d'histidine seule dans le traitement de l'angine de poitrine, dans la maladie de Raynaud, etc...

On sait que l'hémostra est la solution contenant 2 cgr. de tryptophane et 4 cgr. d'histidine par centimètre cube et que la laristine est la solution à 4 °/₀ d'histidine ; ces deux médicaments sont absolument atoxiques et et les injections sont tout à fait indolores.

Traitement des atonies et paralysies intestinales post-opératoires, par le Dr Mandillon. *Concours Médical*, Paris, n° 13, avril 1934.

Revue générale de toutes les médications utilisées dans le traitement des atonies intestinales post-opératoires et technique d'emploi de la prostigmine; d'après l'auteur, qui continue la série de travaux publiés par MM. Tourneux, Chalochet, Jeanneney, Perget, Lefort, Massias, etc., les résultats de l'injection de ce péristaltigène synthétique sont

intéressants. On sait que, pour provoquer l'évacuation des gaz, il suffit de pratiquer une injection sous-cutanée de prostigmine, le lendemain de l'opération et que, pour provoquer l'évacuation alvine, on peut soit réitérer l'injection, soit la compléter par l'administration d'un lavement glycériné à 10 %.

Ce médicament n'a pas de contre-indications d'après l'auteur, même dans les cas de parésie intestinale due à un début de phlébite. En revanche, nombreuses sont les indications : atonie intestinale post-opératoire, atonie réflexe qu'on observe après certains accouchements et au cours de certaines affections médicales (crises douloureuses, coliques néphrétiques, hépatiques, aérocolie, etc...). La prostigmine a aussi une action efficace contre le syndrome douleur et dans toutes les algies abdominales ; on a signalé son emploi contre la rétention d'urine post-opératoire par parésie vésicale et surtout contre le spasme de l'uretère (Darget) ; enfin M. Massias l'a utilisée (1/4 de c. c.) avec succès dans l'obstruction intestinale du nourrisson intoxiqué.

Le traitement des ulcères gastro-duodénaux humains par l'histidine. Deux années d'expérience clinique, par MM. Stolz et Weiss. *Bulletin de la Société de Médecine du Bas-Rhin*, Strasbourg, 1935, n° 3, p. 31-40.

Reprenant leurs importantes communications faites à la Société Nationale de Chirurgie de Paris, le 13 février dernier, les auteurs ont présenté, devant la Société de Médecine du Bas-Rhin, les résultats intéressants qu'ils ont obtenus dans la maladie ulcéreuse gastro-duodénale par les injections d'une solution à 4 % d'histidine ; ils résument dans leurs communications les observations qu'ils ont faites pendant deux ans d'expériences.

D'après eux, l'histidine calme la douleur, apporte un état de repos remarquable à l'estomac, rend inutile ou facilite l'intervention, consolide les résultats de l'opération, exerce sur la muqueuse une action trophique, enfin constitue le traitement de base toujours utile des diverses manifestations de la maladie ulcéreuse. Ces résultats ont été confirmés par les publications de nombreux autres cliniciens.

La Laristine est une solution à 4 % d'histidine ; elle peut être administrée par voie intramusculaire (ampoules de 5 c.c.) et par voie intradermique (ampoules de 1 c. c.) ;

L'utilisation des acides aminés dans la thérapeutique des ulcères gastro-duodénaux, par le Dr A. Comisioner. Thèse de la Faculté de Médecine de Paris, 1935.

Ce travail inaugural, fait dans le service de M. le Prof. Ag. Boulin, a permis de constater que l'injection d'une solution à 4 % d'histidine exerce sur la crise ulcéreuse une action sédative remarquable avec disparition des douleurs des vomissements alimentaires, des hémorragies et amélioration notable de l'état général.

On sait que la laristine réalise sous une forme absolument indolore et sans aucune contre-indication le premier traitement pathogénique de l'ulcère gastro-duodénal.

Contribution à l'étude du traitement de la maladie ulcéreuse gastro-duodénale par les acides aminés, par le Dr Zouiton (de Saint-Maur). *Concours médical*, Paris, n° 28, juillet 1935.

C'est une contribution très pratique à l'étude de l'acidaminothérapie qui prend de jour en jour une importance de plus en plus grande.

Ce qui fait l'intérêt primordial de la laristine c'est son action manifeste sur le rythme et l'intensité des poussées ulcéreuses.

La laristine n'est pas seulement un traitement symptomatique, c'est le premier traitement pathogénique de l'ulcère gastro-duodénal ; sans aucune médication adjuvante, les douleurs atroces de la crise ulcéreuse, les hémorragies, les vomissements, la susceptibilité s'amendent très rapidement, dès les premières piqûres, avec une reprise remarquable de l'état général. Le parfait fonctionnement de l'estomac permet une alimentation large qui s'oppose au régime classique déprimant des ulcéreux.

Le Gérant: G. DOIN.

Sté Gle d'Imp. et d'Ed., 1, rue de la Bertauche, Sens. — 3-36.

BULLETIN GÉNÉRAL DE THÉRAPEUTIQUE

NUTRITION

SOMMAIRE DU N° 2 — 1936



CHRONIQUE

LE TRAITEMENT DU DIABÈTE DOIT-IL COMPRENDRE AUTRE CHOSE QUE LE RÉGIME ET L'INSULINE ?

PAR

André WIMPHEN

Interne des Hôpitaux de Paris.

La thérapeutique du diabète est aujourd'hui bien codifiée. Le diabète avec dénutrition réclame le régime et l'insuline, tous deux indispensables; au diabète sans dénutrition, le régime de restriction des hydrates de carbone suffit et l'insuline est inutile hors certains cas spéciaux (infections, interventions chirurgicales, grossesse, tuberculose, jeune âge, etc...). On connaît les merveilleux résultats que l'on obtient ainsi.

Il serait intéressant pourtant d'avoir un moyen adjuvant, soit qu'il allège la rigueur du régime, soit qu'il diminue les injections d'insuline. En effet, et il convient d'y insister, l'insuline n'agit qu'en injections et il faut absolument rejeter l'insuline en pilules absolument inactive.

Nous nous proposons d'étudier ici les autres essais thérapeutiques.

Déjà en 1924, le professeur RATHERY posait la question : Doit-on donner des médicaments aux diabétiques? (1).

Plus récemment, notre Maître, le professeur agrégé BOULIN étudiait les agents thérapeutiques renforçateurs de l'insuline et montrait qu'ils ne présentaient guère d'avantages (2).

Aussi verrons-nous l'emploi des médicaments plus particulièrement dans le diabète sans dénutrition.

PHYTOTHÉRAPIE

C'est la Phytothérapie qui représente la plus grande part de la médication hypoglycémiante.

Tout dernièrement H. LECLERC (3) a consacré à ce sujet une importante étude.

La myrtille, le galéga et le noyer sont les plus employés.

La **myrtille** donne un extrait peu toxique dont on peut prescrire l'extrait à raison de 20 grammes par jour *per os*. ALLEN (4) a montré qu'elle ne détermine pas d'hypoglycémie chez l'homme normal mais supprime l'hyperglycémie alimentaire ou adrénalinique. SHIPNER a indiqué qu'elle réduit l'hyperglycémie du chien dépancréaté.

RATHERY et L. LÉVINA (5) ont pu obtenir une *myrtilline* à employer à la dose de 1 gramme et ont vu la glycosurie diminuer ou disparaître, l'action sur la glycémie n'étant pas exactement parallèle. La myrtilline (1 tablette de 0.30 avant les 3 repas *per os*) diminuerait d'après JOSLIN les accidents d'hypoglycémie postinsuliniques.

Le **Noyer** a une certaine vogue. Elle paraît peu méritée. G. REYNAUD (6) a étudié dans sa thèse les effets du noyer. Il a vu que l'infusion concentrée de feuilles sèches injectée par voie sous-cutanée au lapin détermine de l'hypoglycémie, mais l'extrait fluide produirait de l'hyperglycémie. Les essais thérapeutiques auxquels s'est livré REYNAUD à l'hôpital de Vichy ne sont pas démonstratifs, il n'en tire d'ailleurs aucune conclusion favorable.

Galéga. — On a commencé par utiliser la *galégine* isolée par TANRET (7) de cette plante. C'est un dérivé de la guanidine dont l'action est à rapprocher de la synthaline. Ses propriétés hypoglycémiantes sont intéressantes. Elle est susceptible cependant de provoquer quelques phénomènes d'intolérance :

vomissements, diarrhée, léger malaise, tous symptômes améliorés si besoin par le sucre. ARONIN (8) dans sa thèse inspirée par RATHERY conclut que son emploi systématique dans le diabète ne saurait être envisagé.

PARTURIER et HUGONOT (9) substituent à la galégine l'extrait fluide de galéga dont ils prescrivent L à CC gouttes. « Le galéga, disent-ils, favorise l'utilisation des glucides et active le métabolisme des protides et des graisses ». C'est un produit à retenir, il n'a causé entre les mains de ces auteurs aucun accident, tout au plus des nausées et à une dose 20 fois égale à la dose thérapeutique. Mais son action s'épuise vite et on ne peut le prescrire que de façon discontinue, ce qui paraît bien diminuer singulièrement son intérêt.

La **Bardane** a été employée, on le sait, dans la furonculose, PIOTROWSKI en a obtenu des résultats : dans des essais sur le lapin, il a vu une baisse de la glycémie imputable croit-il à la présence de vitamine B dans la racine.

Nous verrons, en effet, plus loin l'action de la vitamine B, c'est elle encore qui agirait dans les feuilles de *Mûrier noir*. BART, puis LECLERC ont constaté des baisses de la glycosurie en prescrivant XXX à L gouttes avant les repas, d'extrait fluide.

Signalons encore l'*Aigremoine*, la *Lampsane*, la *Renouée*, l'*Herbe à Robert*, la *Pervenche de Madagascar*, le *Jambul*, l'*Eucalyptus*, le *Géranium*.

AGENTS THÉRAPEUTIQUES DIVERS

Des médications d'origine variable ont été plus ou moins employées; parmi elles, l'une des plus anciennes est l'*Antipyrine*. Elle a jadis constitué l'une des thérapeutiques essentielles du diabète : Germain SÉE, HUCHARD et A. ROBIN, la préconisaient avec enthousiasme. En réalité son action sur la glycosurie n'est pas d'une fidélité constante, et surtout l'abus qu'en ont fait certains diabétiques est responsable d'accidents rénaux, albuminurie, en particulier qui doivent la faire rejeter. De l'antipyrine nous rapprocherons le *pyramidon*, l'*acétanilide* et l'*aspirine*.

Notons à ce propos que l'antipyrine et les dérivés salicylés donnent avec le perchlorure de fer une coloration Porto qui ne disparaît pas par ébullition (faux GERHARDT) c'est une raison de plus de ne pas les employer.

La *santonine* est sans intérêt, le *tanin* non plus, ni *les capsules de pétrole* (ARTAUT de Vevey).

Sels de Nickel et de Cobalt. — RATHERY et L. LÉVINA en ont obtenu des résultats satisfaisants chez 5 diabétiques sans dénutrition.

M. LABBÉ, ROUBEAU et NEPVEUX pensent que les résultats sont très inconstants parfois favorables, parfois non. On a tenté de les associer à l'insulinothérapie, il n'y a en tous cas pas d'inconvénients.

Nous en arrivons maintenant aux principaux médicaments ayant dépassé le stade de l'expérimentation.

Synthaline (10). — La synthaline est sans doute la plus répandue et la plus efficace.

La synthaline est le chlorhydrate de décaméthylène-diguanidine. Expérimentalement elle provoque la chute de la glycémie

Elle est assez toxique et peut provoquer même aux doses thérapeutiques des troubles gastro-intestinaux; l'ictère, l'oligurie, les œdèmes sont rares. Les accidents d'hypoglycémie peuvent se voir.

Elle ne stimule pas le diabétique, ne le fait pas grossir s'il est amaigri, est contre-indiquée en cas de lésions hépatiques ou rénales.

Elle n'agit pas sur l'acétonurie (MERKLEN et WOLF) (11) ou en tous cas lentement et incomplètement.

On l'emploiera donc avec la plus grande prudence et seulement chez des diabétiques sans dénutrition et indemnes de toute tare. Cependant L. BLUM et CARLIER (12) sont assez favorables à l'association à l'insuline.

La posologie est la suivante (FRANCK) :

Cures de 3 jours :

le 1er jour, vingt-cinq milligrammes 2 fois;

le 2e jour, vingt-cinq milligrammes 1 fois;

le 3e jour, vingt-cinq milligrammes 2 fois.

Repos d'un ou deux jours et reprise.

Ainsi prescription de façon discontinue. C'est un médicament intéressant parce qu'actif mais sa toxicité, son prix élevé en restreignent la valeur.

Dihydroxyacétone (oxanthine). — Peu d'intérêt.

Glukhorment. — Ce produit a une action nette.

Sa composition est restée longtemps secrète. Beaucoup d'au-

teurs pensent qu'il agit par la synthaline qu'il contiendrait quoique les fabricants se soient défendus d'avoir créé un produit à base de synthaline.

Son action sur le diabète sans dénutrition est comparable à celle de la synthaline. L'association à l'insuline a été proposée dans le diabète avec dénutrition, mais comme le dit R. Boulin « il faudrait bien se garder au cours d'un diabète sévère de substituer le glukhorment dans des proportions importantes à l'insuline, l'efficacité de ce produit n'étant pas suffisante pour permettre cette substitution ».

Vitamine B. — La vitamine B exerce une action sur le métabolisme des hydrates de carbone, favorise la fonction glycogénique du foie. On constate qu'elle diminue la glycosurie et la glycémie, augmente la tolérance, améliore l'état général, relève le poids. L'amélioration est lente et progressive (Gringoire) (13). Pour Schroder, la lactoflavine, l'un des composants de la vitamine B_1 est le facteur agissant. Il semble qu'il puisse y avoir en effet intérêt à prescrire la vitamine B qui n'a aucun inconvénient et peut avoir une action favorable mais assez faible en réalité.

Tels sont les principaux médicaments proposés, il faut y ajouter :

Les thérapeutiques dites étiologiques. — Nous n'insisterons pas par exemple sur le *traitement antisyphilitique* chez les diabétiques syphilitiques, il a rarement une action nette sur le diabète, la syphilis étant plutôt une coïncidence que le facteur étiologique.

Il est des cas rares de diabète thyroïdien amélioré par la *thyroïde*, des cas de diabète hypophysaire, un cas de diabète (Carnot et Terris) amélioré par la *folliculine*, des cas de diabète améliorés par l'*extrait testiculaire*.

On connaît l'interdépendance du pancréas et des glandes génitales, aussi certains auteurs ont-ils systématiquement traité les diabétiques par l'*extrait testiculaire*.

Cornil et Jochum (14), Cornil et Paillas (15) ont montré que l'injection d'extrait testiculaire de taureau amène chez le diabétique une baisse de la glycosurie et de la glycémie.

Odio de Granda (16) ayant préparé un extrait testiculaire ne contenant, dit-il, que la sécrétion interne de l'organe au moyen de testicules d'animaux dont le cordon avait été lié a vu une amélioration importante et prolongée du diabète par injection de cet extrait.

1 cm^3 pendant 24 jours combiné au régime. 5 ou 6 séries espacées de plusieurs semaines.

Excitants de l'insulino-sécrétion (17)

Certains auteurs se proposent une action directe sur la sécrétion de l'insuline.

C'est ainsi qu'on a proposé l'acide chlorhydrique et la sécrétine.

De fait on trouverait fréquemment chez les diabétiques de l'anachlorhydrie et HCl serait assez favorable.

Mais surtout le point de départ est le fait que physiologiquement la *sécrétine* libérée par le suc gastrique *acide* au contact de la muqueuse duodénale active le pancréas, d'où l'emploi d'HCl et de la sécrétine.

A la sécrétine il faut préférer l'*incrétine* qui est de la sécrétine débarrassée de ses propriétés succagogues et hypotensives.

La Barre (18) (de Bruxelles) se montre favorable à l'association thérapeutique de l'incrétine et de l'insuline.

Excitants du pneumogastrique (17)

Le professeur Marcel Labbé et le professeur agrégé Justin-Besançon ont montré que l'acétylcholine réduit l'hyperglycémie du diabète.

Mais surtout la vagotonine, l'hormone du X de Santenoise a été essayée. On sait que c'est une hormone pancréatique comme l'insuline mais différente d'elle. Elle permettrait de diminuer les doses d'insuline. L'obligation des injections, son prix élevé ne paraissent pas lui donner un gros intérêt quant au diabète où son action est bien moindre que celle de l'insuline. Cependant elle a une action favorable sur l'activité fonctionnelle neuro-musculaire des diabétiques (19).

Inhibiteurs de l'adrénalino-sécrétion et de l'hyperglycémie adrénalinique.

Comme le montre Hazard (17) il serait logique d'agir en inhibant l'action du Potassium par le *Magnésium* par exemple ou bien en injectant la *spartéine* qui a la propriété de paralyser le système nerveux autonome dans ses ganglions..

On pourrait agir aussi en paralysant le sympathique par l'*yohimbine*.

Ce sont là des notions intéressantes, mais qui en sont encore au stade de l'expérimentation.

Nous avons ainsi passé en revue la thérapeutique médicamenteuse du diabète. Avant d'examiner les essais de traitement par les agents physiques et la chirurgie, nous devons rappeler le *Bicarbonate de Soude* qui constituait avant l'ère de l'insuline le seul traitement du coma.

A. F. Hartmann (20) a récemment proposé comme traitement de l'acidose diabétique d'associer l'insulinothérapie à l'administration de lactate de soude et de liquide de Ringer. Nous n'insisterons pas non plus sur l'*intarvin*, graisse artificielle que l'on a proposé d'introduire dans le régime et qui amènerait une réduction de l'excrétion des corps cétoniques, ni sur le *lévulose* mieux toléré par les diabétiques que le glycose, ni sur la *sorbite*, sucre spécial pour diabétiques, de peu d'intérêt (Boulin) (21).

Agents physiques

Radiothérapie. — On a tenté la radiothérapie du *pancréas* (22), Stéphan en irradiant le pancréas à doses modérées a eu quelques résultats, de même Fonseca et Trincao, mais Kolta a vu au contraire un cas aggravé.

On a proposé la radiothérapie *hypophysaire*, Ballarin et Vincenzetto (23) ont apporté des observations au Ier Congrès de la Société de Radio-neuro-chirurgie; sur 10 malades, 2 auraient une guérison relative par amélioration de leurs troubles, mais la glycémie et la glycosurie n'auraient pas été influencées. Il paraît donc bien difficile de faire état de tels cas.

On a proposé la radiothérapie hypophysaire dans les cas d'insulino-résistance (XIVe Congrès des Journées belges).

La radiothérapie *surrénale* a été préconisée par Langeron et Desplats (24). Ces auteurs ayant observé ses bons effets sur l'artérite diabétique ont vu une diminution de la glycémie et de la glycosurie alors qu'ils recherchaient seulement une action artérielle, d'où l'idée de généraliser.

Ils considèrent comme une contre-indication les cas de diabète avec dénutrition accompagnés de tuberculose. Restent les cas de diabète simple, mais si l'action peut être favorable elle est inconstante et dans certaines de leurs observations on voit une augmentation de la glycosurie.

Les rayons X réaliseraient des effets analogues à l'énervation des surrénales.

Ultra-violets. — On a proposé les rayons ultra-violets, mais il n'y a pas d'action sensible pour Morris et Campbell Suttie (25); de plus les diabétiques font facilement des épidermites.
Signalons encore les essais de *négativation électrique*.

Essais de traitement chirurgical (26)

Mansfeld a proposé sur la base d'expériences faites sur le chien *la séparation d'un tiers du pancréas* d'avec l'intestin. Il dit que les îlots de Langerhans augmentent alors et que la tolérance aux hydrates de carbone s'accroît, résultat obtenu en 2 à 3 mois. C'est extrêmement discuté, et aucun essai à l'homme n'a été tenté semble-t-il.

Les essais de *greffe de pancréas* ont échoué même après sclérose obtenue par la ligature des canaux sécréteurs (E. et L. Hédon).

Tous ces essais sont restés dans le domaine de l'expérimentation animale.

L'extirpation d'une *surrénale* ou l'énervation de l'une d'elles ou des deux a été pratiquée chez l'animal et même chez l'homme. Le principe est d'inhiber l'adrénalino-sécrétion, il y aurait en effet un certain antagonisme entre pancréas et surrénales (Zueller). Deux fois l'essai a été fait chez l'homme.

Donati a obtenu semble-t-il un bon résultat maintenu après 3 ans. Corachan et Simaro également, mais on ignore les suites éloignées. Au total comme le disent Gondard et L. Hédon (27) « la thérapeutique chirurgicale du diabète n'a donné jusqu'à présent aucun résultat intéressant. La pathologie expérimentale ne justifie pas les interventions sur les glandes surrénales, récemment proposées ».

Signalons des essais de traitement par la thyroïdectomie totale (28), voire l'alcoolisation des splanchniques.

Cures thermales

On pourra avoir avantage dans certains cas de diabète sans dénutrition à prescrire une cure thermale (Vichy, Brides, Pougues, etc...) surtout si le foie est gros.

Conclusions

Il ne semble pas qu'il y ait à ajouter au traitement du diabète avec dénutrition. Cependant, dira-t-on, il est des cas d'in-

sulino-résistance, c'est là sans doute qu'il faudrait chercher une amélioration, mais en réalité comme l'a montré notre Maître le professeur Marcel LABBÉ (29), on sait combien sont rares les cas authentiques d'insulino-résistance.

Reste le cas des diabètes sans dénutrition.

Si la tolérance est faible et qu'il n'y ait pas d'acidose on est peut-être autorisé à tenter l'emploi de certains produits : Vitamine B, galéga par exemple, encore faudra-t-il bien s'assurer que le malade a fidèlement suivi son régime devant une glycosurie importante, persistante. Un autre cas qui peut se présenter est celui des petites glycosuries, il pourrait être tentant d'abandonner le régime et de prescrire des médicaments anti-diabétiques. Ce serait là une grande erreur et il faut regretter que des malades sur la foi d'annonces cessent leur régime et utilisent des médicaments dont l'effet est souvent illusoire. Même avec des médicaments actifs et que seul le médecin est qualifié pour prescrire, *le régime reste indispensable*. Il est des cas intéressants pourtant, ceux des faibles glycosuries résistant au régime. Il faut là avant tout faire un diagnostic exact et comme y insiste notre Maître GILBERT-DREYFUS (30) voir s'il ne s'agit pas d'un diabète rénal ou d'un état paradiabétique (M. LABBÉ et R. BOULIN), problème parfois difficile à résoudre en particulier au cours de la grossesse (M. LABBÉ et GILBERT-DREYFUS) (31); c'est dans tous ces cas que prend toute sa valeur l'épreuve d'hyperglycémie provoquée suivant la technique de Marcel LABBÉ. Dès lors s'il s'agit d'un vrai diabète, le régime de BOUCHARDAT en sera la thérapeutique simple et efficace s'il est effectivement suivi.

Au total c'est rarement que l'on aura à faire appel à des traitements spéciaux; quoique l'on puisse avoir l'espoir d'un progrès, la thérapeutique du diabète reste ce qu'elle était : diabète sans dénutrition azoéte, régime de restriction des hydrocarbones. Diabète avec dénutrition azotée, régime et insuline.

BIBLIOGRAPHIE

(1) F. RATHERY : Doit-on prescrire des médicaments aux diabétiques ? *La Médecine*, juillet 1924.

(2) R. BOULIN : Les agents thérapeutiques renforçateurs de l'insuline. *Nutrition*, n° 4, 1934, p. 181.

(3) H. LECLERC : La Phytothérapie hypoglycémiante. *Le Progrès Médical*, 11 décembre 1935.

(4) ALLEN : *Can. Med Assoc. Journ.*, déc. 1927. et *Journ. Med. Assoc.*, 5 nov. 1927.

(5) RATHERY et L. LÉVINA : *Soc. Méd. Hôp.*, 30 nov. 1928.

(6) Reynaud : Contribution à l'étude de la glycémie et du *juglans regia*. *Th.*, Lyon, 1932-1933.

(7) Tanret et Simonnet : *C. R. Ac. Sciences.* 27 déc. 1927.

(8) Aronin : *Thèse.* Paris, 1929, Galégine et Diabète.

(9) Parturier et Hugonot : *Presse Médicale*, 16 fév. 1935.

(10) Rizard : Contribution à l'étude de la synthaline dans le traitement du diabète. *Thèse* de Lyon, 1930-1931.

(11) Merklen et Wolf : *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 31 décembre 1926.

(12) L Blum et Carlier : *Soc. Med. Hôp. Paris*, 14 janvier 1927.

(13) Gringoire : *Thèse*, Paris, 1933.

(14) Cornil et Jochum : *C. R. Soc. de Biologie*, 1926, t. XCIV, p. 671.

(15) Cornil et Paillas : *C. R. Soc. de Biologie*, 1935, t. XVIII, p. 406.

(16) Odio de Granda : *Revista de Medicina y Cirurgia de la Habana*, n° 3, 30 mars 1935, p. 1 0.

(17). R. Hazard : Données expérimentales sur les excitants de l'insulinosécrétion et les inhibiteurs de l'hyperglycémie adrénalinique. *Le Progrès Médical*, 11 décembre 1935.

(18) La Barre : L'emploi des extraits duodénaux (inerétine) dans le traitement du diabète. *Bruxelles Médical*, 21 juillet 1935

(19) Santenoise, L. Merklen et Vidacovitch : Effets de la vagotonine sur l'activité fonctionnelle neuro-musculaire chez les diabétiques. *C. R. Soc. Biologie*, 115, 923-926 ; 1934.

(20) A. F. Hartmann : Traitement de l'acidose diabétique grave. *Archives of internal Medicine*, t. LVI, n° 3, septembre 1935.

(21) R Boulin : La sorbite. *Nutrition*, n° 4, 1934.

(22) Zimmern : Les problèmes de la radiothérapie endocrinienne. *Le Monde Médical* 15 juillet 1933, p. 833.

(23) Ballarin et Vincenzetto : A propos de la radiothérapie tubéro-hypophysaire du diabète sucré (*IIe Congrès de la Soc. Ital. Oto-Neuro-Opht.* ; *1er Congrès de la Soc Radio-Neuro-Chirurgie*, Bologne, 11, 12, 13 octobre 1932).

(24) Langeron, Desplats et Bera : Documents cliniques concernant l'action de la radiothérapie de la région surrénale dans le diabète sucré. *Presse Méd* , 20 nov. 1931. — Langeron et Desplats : La Radiothérapie dans le traitement des artérites diabétiques et son action sur le diabète lui-même. *Nutrition*, n° 4, 1934.

(25) Morris et D. Campbell Suttie : Diabète et thérapeutique par irradiation ultra-violette. *The British Medical Journal*, 1, n° 3822, 7 avril 1934.

(26) Strieker : *Rapport* à la 43e session du Congrès français de chirurgie. Paris, 1934.

(27) Gondard et L. Hédon : Le diabète sucré est-il curable par une intervention chirurgicale. *Montpellier médical*, décembre 1935

(28) Wilder-Forster et de Pemberton : *Endocrinology*, t. XVIII, 4 juillet 1934.

(29) Marcel Labbé : Leçons cliniques sur le diabète. Masson, éd., 1932

(30) Gilbert-Dreyfus : Sur la conduite à tenir en présence d'une glycosurie. *La Médecine Internationale*, octobre 1935.

(31) M. Labbé et Gilbert-Dreyfus : Diabète et grossesse. *Gynécologie et obstétrique* juillet 1935. — Gilbert-Dreyfus : *Annales de Clinique et Pharmacodynamie*, n° 1 janvier 1936.

LE VIN DANS LA DIÉTÉTIQUE DES RHUMATISMES CHRONIQUES (1)

PAR

R.-J. WEISSENBACH, GILBERT-DREYFUS et J.-A. LIÈVRE

Il n'est pas de chapitre de diététique qui mérite plus d'être remanié que celui de la diététique des rhumatismes chroniques. Et ce qui est vrai de la diététique, en général, l'est encore davantage des prescriptions concernant l'usage du vin. La conception erronée de l'arthritisme et de la diathèse rhumatismale et, plus encore, l'extension abusive à tous les rhumatismes chroniques de ces deux notions qui demanderaient pour elles-mêmes d'être totalement revisées (1), ont fait et font encore commettre trop d'erreurs dans les prescriptions concernant les aliments, les boissons et spécialement le vin chez les malades atteints de rhumatismes chroniques (2).

La notion qui doit dominer la diététique des rhumatismes chroniques est celle de la pluralité étiologique et pathogénique de ceux-ci.

On s'accorde, en effet, aujourd'hui, à considérer les rhumatismes chroniques non pas comme une affection autonome, mais comme un cadre provisoire dans lequel se trouvent réunis tout un ensemble de faits disparates, syndromes et entités morbides vraies, qui, en dehors de la chronicité, offrent comme caractères communs un ou plusieurs des signes suivants, de localisation articulaire : douleur; impotence fonctionnelle; déformation; parfois sont néanmoins intéressés exclusivement certains organes annexes des jointures : bourses séreuses, muscles, tendons, nerfs, etc...

A chaque variété clinique et surtout étiologique ou pathogénique des rhumatismes chroniques correspondent des indications et des contre-indications particulières en ce qui con-

(1) Les éléments de cet article sont empruntés au rapport de MM. Weissenbach, Gilbert-Dreyfus et Lièvre. Premier Congrès international des médecins amis du vin. Lausanne, août 1935.

(2) R.-J. WEISSENBACH et F. FRANÇON : *Hygiène des Goutteux et des Rhumatisants.* Doin et Cie, éditeurs, Paris, 1932.

cerne les aliments, les boissons et parmi celles-ci le vin, tant au point de vue qualitatif que quantitatif.

Pour situer notre exposé dans le plan de la pratique, qui prime ici tous les autres, nous emploierons la division suivante, que nous ne considérons pas comme une classification méthodique des rhumatismes chroniques. Nous l'adoptons parce qu'elle a de nombreux points communs avec d'autres classifications utilisées actuellement, tout en étant plus complète et plus compréhensive, et que, comportant un plus grand nombre de catégories, elle permet une meilleure adaptation à la grande variété des cas particuliers qui se présentent au médecin. Cette classification rassemble, en effet, des rubriques au sujet desquelles tout le monde peut s'entendre ou, pour le moins, se comprendre.

1° *Rhumatismes chroniques infectieux.* — Rhumatisme tuberculeux, gonococcique, syphilitique, focal, postrhumatismal aigu, etc...; rhumatisme chronique progressif infectieux, polyarthrite chronique primaire, rhumatoïde arthritis; spondylose rhizomélique; syndrome de Chauffard-Still, etc...

2° *Rhumatisme chronique ostéophytique, ou mieux, ostéo-arthrite sèche ou ostéo-arthrite dégénérative.* — Lombarthrie, coxarthrie, nodosités des doigts d'Heberden et de Bouchard, etc...; rhumatisme chronique progressif ostéophytique ou polyarthrite sèche progressive de notre classification des rhumatismes chroniques progressifs (1);

3° *Rhumatisme goutteux, oxalémique*, etc...;

4° *Rhumatismes chroniques endocriniens:* ovariens, thyroïdiens, etc...;

5° *Rhumatisme chronique vaso-moteur, neurotrophique, ou sympathique*, soit partiel, soit généralisé : Rhumatisme chronique progressif d'origine sympathique ou neuro-endocrinien ou trophoneurotique;

6° *Rhumatisme chronique statique ou traumatique:* arthrites de posture, arthrites professionnelles, etc... Pour nous, en dehors des traumatismes importants, ces influences d'ordre mécanique jouent exclusivement ou avant tout un rôle localisateur d'un processus général qui peut être de nature diverse, tantôt infectieuse, tantôt non infectieuse.

(1) On trouvera un exposé complet de la question des rhumatismes chroniques progressifs. (Nosographie, Clinique, Thérapeutique) dans : *Le Rhumatisme chronique progressif* (Numéro spécial de la *Revue du Rhumatisme*, janvier 1935, n° 1, sous la direction du Dr R.-J. Weissenbach, avec la collaboration des Docteurs F. Françon, Dausset, Gilbert-Dreyfus, L. Perlès et R. Merklen.)

Les *algies statiques ou de posture* doivent être, comme nous l'avons montré ailleurs, éliminées du cadre des rhumatismes chroniques, tout en rappelant que le diagnostic d'avec le rhumatisme chronique statique et le rhumatisme chronique algique en est parfois fort délicat. Elles ne seront donc pas envisagées dans cette étude.

7° *Rhumatisme chronique algique*. — Lumbago, torticolis, etc., funiculites, sciatique, névralgie cervico-brachiale, etc. Cellulite, fibrosite, périarthrite, etc. Ces manifestations coïncident ou alternent souvent avec des arthrites chroniques véritables.

En dehors de ces sept groupes de faits, il existe des cas actuellement inclassables ou de classement si discuté que nous les laisserons provisoirement en dehors du cadre de cette étude, tels sont les cas de rhumatisme chronique par avitaminose, le rhumatisme chronique protéinique de F. Bezançon et M.-P. Weil, le rhumatisme alcaptonurique d'Allard et Gross, d'autres encore... Le médecin se guidera à leur sujet pour formuler ses prescriptions diététiques en ce qui concerne le vin, d'après les principes généraux que nous allons exposer à l'occasion des diverses autres formes de rhumatisme chronique.

1° **Les rhumatismes chroniques infectieux.**

A. — Les rhumatismes chroniques progressifs infectieux

Nous commencerons l'étude de la valeur thérapeutique du vin et des indications de celui-ci dans le régime alimentaire des rhumatismes chroniques infectieux en envisageant la forme la plus grave, la plus invalidante, malheureusement trop fréquente, quoiqu'elle ne soit pas la plus fréquente des rhumatismes chroniques : le rhumatisme chronique déformant progressif, encore appelé rhumatisme chronique déformant généralisé, rhumatisme de Charcot, rhumatisme chronique noueux généralisé, polyarthrite chronique déformante progressive, polyarthrite chronique progressive généralisée. Nous énumérons ces différents termes pour qu'il n'y ait aucune ambiguïté sur le syndrome morbide que nous avons en vue ici.

Nos conclusions sont basées sur l'étude de plus de 300 cas observés tant dans la clientèle de ville que parmi les malades de nos services de l'hôpital Broca, puis de l'hôpital Saint-Louis et des consultations spéciales de rhumatismes chroniques annexées.

L'un de nous a déjà consacré à l'étude de ces faits un mémoire auquel nous ferons de larges emprunts (1).

Les cas de rhumatismes chroniques déformants progressifs dans lesquels l'usage du vin peut être toléré et même recommandé, dans les conditions que nous préciserons, sont les cas de rhumatismes chroniques déformants progressifs *infectieux*, c'est-à-dire ceux qui sont sous la dépendance d'un processus infectieux. Etant donnée l'importance qui s'attache à la question de leur diagnostic, nous résumerons les caractères qui les différencient et qui sont de trois ordres : 1° caractères cliniques; 2° caractères radiologiques; 3° caractères biologiques.

Parmi les caractères cliniques principaux, nous rappellerons : le début d'ordinaire insidieux et progressif, mais parfois brusque par un épisode aigu fébrile ou subfébrile; l'évolution continue, réellement progressive et extensive, mais le plus souvent faite de poussées suivies de rémissions relatives; la température habituellement subfébrile aux environs de 38°, parfois plus élevée au moment des poussées évolutives, et qui demande à être systématiquement recherchée au thermomètre, car les malades n'en ont qu'exceptionnellement conscience; le caractère inflammatoire des arthropathies avec gonflement synovial, épaississement des tissus périarticulaires, épanchement articulaire; l'atteinte de multiples articulations présentant une certaine symétrie : articulations des doigts, les poignets, les genoux, les pieds, les coudes; l'évolution progressive s'étendant sur des mois et des années, entraînant l'extension des phénomènes inflammatoires à un nombre de plus en plus grand d'articulations : hanche, épaules, colonne vertébrale même et provoquant sur les articulations les plus anciennement touchées les déformations et nouures par subluxation, rétraction tendineuse, ankylose, causes d'impotence ou d'infirmité grave et définitive même en cas d'arrêt de l'évolution du processus inflammatoire. Il faut ajouter que, dès le début de leur affection, ces malades présentent une atteinte plus ou moins profonde de l'état général; ils sont fatigués, anémiés, amaigris; ils perdent l'appétit.

Les caractères radiologiques essentiels à la période du début de l'affection ou plus exactement de l'atteinte de chaque arti-

(1) R.-J. WEISSENBACH : *Des indications du vin dans le régime alimentaire des rhumatismes chroniques déformants progressifs.* Communication faite au 1er Congrès National des Médecins Amis du Vin de France, tenu à la Faculté de médecine de Bordeaux les 7, 8 9, septembre 1933, sous la présidence de M. le Professeur Portmann.

culation prise individuellement est l'intégrité relative des extrémités osseuses et de l'interligne articulaire contrastant avec les gonflements et déformations décelables à l'œil et au palper. Plus tard, apparaissent les destructions des surfaces articulaires et les altérations des extrémités qui présentent encore des différences essentielles d'avec les images fournies par les autres variétés, non infectieuses, de rhumatismes déformants progressifs, mais dont nous ne saurions ici esquisser même l'étude.

Les caractères biologiques principaux sont fournis par les examens suivants. L'épreuve de la sédimentation globulaire montre que celle-ci est augmentée et, en général, d'autant plus que le sujet est examiné au cours d'une période évolutive de l'affection. La réaction de Vernes à la résorcine offre un indice élevé dont la courbe suit l'intensité de l'affection et l'évolution de ses poussées. L'examen hématimétrique met en évidence des modifications qui sont variables, comme nous l'avons montré, à la fois avec l'évolution du rhumatisme et avec la nature de celui-ci (1) : leucocytose plus ou moins accentuée, neutrophilie, éosinophilie, lymphocytémie. Bien d'autres examens peuvent être pratiqués chez ces malades; nous n'avons cité que les examens essentiels de recherche obligatoire, dont les résultats constituent des caractères particuliers au groupe des rhumatismes chroniques infectieux, les autres ayant une valeur séméiologique moindre ou servant à préciser la cause, comme les réactions de Besredka et Goldenberg ou de Nègre et Bocquet (pour la tuberculose), la gonoréaction, etc...

Les rhumatismes chroniques déformants progressifs infectieux ne constituent pas, en effet, une entité morbide à étiologie univoque. Ceux-ci sont sous la dépendance de causes diverses dont on doit s'efforcer de préciser la nature dans chaque cas. Cette enquête est difficile et trop souvent n'est pas couronnée de succès. Son importance est grande, néanmoins, tant au point de vue du pronostic que du traitement, par l'appel qu'on peut alors faire aux traitements étiologiques.

Les infections le plus souvent en cause sont, pour nous, la tuberculose (type Poncet) dans plus de la moitié des cas; les infections focales (dentaires, amygdaliennes, génitales, hépato-intestinales, broncho-pulmonaires, etc...), beaucoup moins que ne prétendent les médecins anglais et américains, beaucoup

(1) Weissenbach, Françon, Perlès et Martineau : Critères biologiques d'application pratique, pour le diagnostic étiologique du rhumatisme chronique progressif tuberculeux. *Progrès Médical*, n° 26, 25 juin 1932.

plus qu'on ne le croit généralement en France; la gonococcie; la syphilis, rarement; et il ne faut pas omettre les infections encore inconnues.

Quoi qu'il en soit de ces rapports relatifs de leurs causes, rapports qui sont d'ailleurs très vraisemblablement variables suivant les pays, les races, et surtout les milieux sociaux observés, les rhumatismes chroniques déformants progressifs de nature infectieuse représentent de beaucoup le plus grand nombre des cas dans le groupe des rhumatismes chroniques déformants progressifs opposés aux rhumatismes non infectieux de nature métabolique, endocrinienne, neurotrophique, etc... Il est aisé de s'en convaincre quand on applique à l'étude de chaque cas la recherche des critères cliniques, radiologiques et biologiques que nous venons de résumer. Dans notre statistique personnelle, les rhumatismes infectieux représentent 90 % de la totalité des cas des rhumatismes chroniques déformants progressifs.

Comme on le sait, ces cas sont justiciables : 1° de la chimiothérapie (au premier plan : sels d'or, iode et formines iodées : puis étherbenzylcinnamique, etc...); 2° de la cure hygiéno-diététique; 3° de la physiothérapie; 4° des médications spécifiques quand on a pu dépister la cause de l'infection et qu'on possède contre elle des traitements spécifiques efficaces; ces deux dernières conditions ne sont pas fréquemment réalisées, mais heureusement, l'emploi des traitements spécifiques n'est pas indispensable et on peut arriver à guérir sans eux.

C'est dans ces cas d'origine infectieuse, dont nous venons de montrer l'extrême fréquence dans le groupe des rhumatismes chroniques déformants progressifs, que l'usage du vin peut être non seulement toléré, mais recommandé.

Comme nous le rappelons ci-dessus, dans l'exposé succinct des caractères cliniques de ces formes, les patients dont l'organisme a à faire les frais d'une maladie infectieuse chronique, qui est en outre invalidante, du fait de l'atteinte articulaire, sont amaigris, anémiés, fatigués. Ils ont le plus souvent perdu l'appétit et s'alimentent mal. 9 fois sur 10, encore aujourd'hui, ces troubles, qui sont la conséquence de la maladie, sont considérablement aggravés par les prescriptions diététiques que ces malades s'imposent eux-mêmes, ou qu'exigent tantôt leur entourage, tantôt leurs médecins, en vertu de l'idée fausse encore régnante, du rôle étiologique déterminant joué dans ces cas, parce qu'on appelle l'arthritisme, état dont la notion

demanderait, d'ailleurs, pour elle-même une révision totale, comme nous l'avons vu. En appliquant à ces malades le régime alimentaire restrictif des « arthritiques », on leur fait suivre un régime insuffisant et carencé, qui accentue l'inappétence et l'amaigrissement, les débilite, diminue leur résistance et aggrave ainsi la maladie.

L'observation clinique montre que les grandes médications : chimiothérapie, thérapeutiques spécifiques, physiothérapie, donnent des résultats moins rapides et moins bons, parfois échouent, si on ne prescrit pas à ces malades une alimentation abondante, substantielle, variée, riche en vitamines, équilibrée, avec viande, poisson ou œufs, aux deux principaux repas, alimentation de préparation simple mais attrayante, suivant les règles de la gastronomie et de la gastrotechnie, pour satisfaire le goût et exciter l'appétit, préparant ainsi des digestions faciles et une meilleure assimilation.

Et ici le vin vient jouer son rôle, qu'il ne faut pas considérer comme négligeable.

On permettra au malade, on lui recommandera même l'usage du vin naturel, de bonne qualité, en quantités modérées, pris au cours des repas, soit pur, soit coupé d'eau. Comme il s'agit de malades soustraits par la nature de leur maladie à tout exercice physique (encore que la mobilisation de leurs articulations. représente un travail musculaire plus considérable qu'on ne pense), on s'en tiendra aux doses de 30 à 60 centilitres par jour, soit de 1 à 3 verres à Bordeaux pour chacun des deux repas principaux. Ces indications, pour précises qu'elles soient, sont encore trop sommaires. Il faut, en effet, tenir le plus grand compte des habitudes antérieures du malade, de ses goûts, de ses caractères physiologiques et psychologiques, conséquences de divers facteurs dont les plus importants sont : la race, le milieu social et familial, le lieu d'habitation, la profession. Instruit de ces notions, le médecin pourra préciser davantage ses prescriptions concernant le vin, en désignant, suivant les cas, telles espèces (vins blancs, vins rouges), telles origines (Bordeaux, Bourgognes, Champagnes, etc...) et même tel cru, tel âge, etc... Le médecin doit connaître les effets physiologiques et thérapeutiques des différents vins, s'il lui faut prescrire ceux-ci, comme il connaît les effets des médicaments qu'il utilise journellement, et ceux des aliments dont il compose les régimes. Bien des opinions erronées sur la valeur thérapeutique du vin,

les indications et contre-indications de son emploi chez les malades, sont la conséquence de l'ignorance de ces notions.

Sous l'influence du régime ainsi constitué, tant en ce qui concerne les aliments que les boissons et spécialement le vin, on voit l'appétit renaître, le malade mange plus, ses digestions sont plus faciles, il se sent plus fort et devient moins pessimiste. Le poids augmente : en un temps variable, mais toujours assez rapidement sont repris les 4, 5, 6 ou 7 kg. perdus. Il y a là un signe excellent de la bonne évolution de la maladie sous l'influence du traitement au même titre que la diminution des fluxions et la baisse de la température (ce régime large doit être, en effet, prescrit même s'il existe, comme c'est la règle, un état fébrile ou subfébrile). C'est même souvent un signe plus précoce. A l'inverse, l'absence ou l'insuffisance de reprise du poids est un signe de mauvais pronostic, ou d'erreur dans la conduite du traitement.

Existe-t-il des contre-indications à l'usage du vin dans les cas que nous venons d'envisager? En pratique, elles sont très rarement rencontrées, mais il faut les connaître. Ce sont les contre-indications générales à l'usage du vin, conséquences d'intolérance observée au cours de certaines affections de l'estomac, du foie, des reins, de la peau et qui ne sont en rien spéciales aux rhumatismes chroniques progressifs infectieux. Plus importantes, sont les contre-indications tirées des goûts et des habitudes antérieures des malades auxquels nous faisions allusion ci-dessus. Chez des malades n'ayant jamais bu de vin ou n'en faisant pas un usage habituel, on pourra le prescrire, mais ne pas en poursuivre l'usage si cette boisson n'est pas tolérée ou si son emploi n'est pas suivi de bons effets. Le plus souvent, les malades traités par nous avaient supprimé le vin parce qu'on le leur avait interdit et ils observaient à regret cette interdiction.

Nous serons brefs sur le mode d'action de l'usage du vin, dont l'observation nous démontre les heureux effets dans ces cas — chapitre important, sans doute, mais qui prêterait à de longues discussions —. Il est fort probable que le vin n'agit pas autrement chez les rhumatisants de cette catégorie que chez l'homme bien portant, qui en fait un usage rationnel. Chez les malades atteints de rhumatisme chronique déformant progressif infectieux, il nous paraît, toutefois, qu'il faut mettre au premier plan le rôle psychique, ainsi que la stimulation des fonctions digestives, et celle des fonctions d'assimilation générale.

En prescrivant à ces malades le vin, de même qu'une alimentation variée, substantielle, flattant le goût, on supprime les régimes tristes et mornes qui font perdre l'appétit, entraînent l'alimentation insuffisante et sont, en outre, des régimes carencés en substances vitamiques et minimales. Il faut, au contraire, chez eux, exciter l'appétit et stimuler les fonctions digestives, pour qu'ils s'alimentent davantage. Vin et régime alimentaire large sont ici supérieurs à toutes les drogues soi-disant apéritives et stimulantes de la nutrition.

Cette première partie de notre étude des indications du vin dans les rhumatismes chroniques infectieux peut se résumer en quelques mots. Parmi les cas de cette affection si grave, le rhumatisme chronique déformant progressif, les formes de nature infectieuse, que nous avons actuellement le moyen de reconnaître, représentent 90 % de la totalité des cas. Or, dans le régime alimentaire à prescrire aux malades atteints de cette variété de rhumatisme infectieux, le vin ne doit pas être interdit. On peut non seulement en autoriser l'usage, mais même recommander celui-ci, pourvu qu'il s'agisse de vin naturel, de bonne qualité, pris au cours, des repas et en quantités modérées.

B. — Les autres variétés de rhumatismes chroniques infectieux

Nous pouvons être brefs sur ce chapitre, auquel il y a seulement lieu d'appliquer les principes précédemment énoncés. C'est dire que le vin peut et doit figurer dans le régime de ces malades, compte tenu des contre-indications particulières qu'imposerait l'infection causale.

S'agit-il d'un rhumatisme gonococcique, par exemple, toute boisson alcoolique a été interdite pendant la phase aiguë et demeure en principe proscrite tant qu'une rechute de la localisation génitale est à craindre. Mais il est des cas où l'usage du vin, en quantité modérée, pourra être autorisé. Il en est ainsi dans certaines formes prolongées, graves, traînantes de polyarthrite gonococcique; l'infection paraît presque éteinte, la température est revenue à la normale, et pourtant les arthrites persistent ou progressent. Chez ces sujets déprimés, pâles, au mauvais état général, les propriétés stimulantes du vin peuvent avoir à jouer leur rôle, comme dans les cas précédemment étudiés.

Les autres infections ne contre-indiquent pas l'usage du vin

qui doit être soumis, dans l'ensemble, aux règles que nous avons formulées à propos du rhumatisme chronique progressif infectieux.

L'ignorance même où nous pouvons être du facteur étiologique responsable ne doit pas modifier ces règles diététiques. Prenons pour exemple la spondylose rhizomélique : cette affection définie dans ses cas les plus complets, par l'ankylose des articulations du rachis, des hanches et des épaules, reconnaît pour causes habituelles des facteurs infectieux; parmi ceux-ci, souvent est retrouvée l'infection gonococcique, qui nécessite les réserves que nous avons faites plus haut. Mais, d'autres fois, il s'agit d'autres facteurs infectieux ou bien l'origine de la maladie demeure totalement inconnue; les sujets atteints sont fatigués, asthéniques, souvent amaigris et il est nécessaire de leur administrer une alimentation variée, substantielle, dont le vin ne doit pas être exclu.

2° Rhumatisme chronique ostéophytique. Ostéo-arthrite hypertrophique dégénérative.

Dans ce groupe de cas, le rhumatisme a souvent au premier abord l'aspect d'une affection locale : telle est, par exemple, la coxarthrie ou arthrite chronique déformante de la hanche. Les malades se plaignent à nous de douleurs localisées surtout à la face postérieure ou à la face externe de la cuisse; l'appui douloureux sur la hanche malade rend leur marche claudicante; les mouvements de la hanche sont limités; et la radiographie montre des lésions des contours osseux et de l'interligne articulaire dans lesquels on recherche souvent la trace d'une lésion congénitale. C'est dire que pour beaucoup d'auteurs, le déclenchement d'un tel processus doit être essentiellement cherché dans des facteurs locaux.

En réalité, comme l'un de nous l'a montré pour la coxarthrie (1), il est habituel que d'autres déformations articulaires précèdent ou accompagnent les lésions de la hanche, et il est peu douteux qu'interviennent des facteurs généraux qui ne nous sont pas exactement connus, mais qui agissent sur le trophisme ostéo-articulaire. La conception étiopathogénique actuellement admise de l'ostéo-arthrite hypertrophique dégénérative dans

(1) R.-J. Weissenbach et F. Françon : Les manifestations rhumatismales chroniques concomitantes ou préalables à la coxarthrie. Leur importance et leur signification. *Revue du Rhumatisme*, avril 1934, n° 4, 1re année.

son ensemble et dans ses diverses localisations doit être revisée.

Les facteurs locaux (purement mécaniques, statiques ou dynamiques, inadaptation articulaire, malformations congénitales ou acquises de l'enfance et de l'adolescence, microtraumatismes, etc., etc...), que la plupart des auteurs contemporains considèrent comme les causes déterminantes de l'affection, ne jouent, au contraire, pour nous, que le rôle d'agents localisateurs sur certaines articulations des facteurs étiologiques déterminants, à l'heure actuelle mal précisés ou même inconnus, tels que : perturbations du métabolisme des tissus ostéo-articulaires; troubles neurotrophiques ou circulatoires, dépendant eux-mêmes de désordres neuro-endocriniens ou de lésions vasculaires; sénescence; et même, sans doute, de phénomènes locaux plus complexes liés à des déséquilibres humoraux extra-articulaires.

Envisageons quelles conséquences diététiques comportent ces différentes notions, en ce qui concerne le vin.

Dans la coxarthrie, par exemple, intervient parmi les facteurs locaux la notion du poids considérable que supporte en porte-à-faux l'articulation de la hanche. De tels sujets sont effectivement indemnes de troubles généraux sérieux. Ce sont assez souvent des obèses; il faut, par conséquent, réduire leur ration alimentaire et en ce qui concerne le vin, celui-ci doit être prescrit selon les règles que nous avons formulées ailleurs.

D'autre part, si nous ignorons le plus souvent les facteurs alimentaires qui peuvent intervenir dans la production des troubles ostéo-articulaires auxquels nous faisions allusion, nous savons les effets désastreux qu'ont sur la nutrition de l'os les régimes carencés. Par conséquent, en l'absence d'autres données, ces sujets doivent être soumis à une alimentation variée dont il n'y a pas lieu d'écarter le vin. Peut-être le phosphore que contient le vin, tant sous forme de phosphates acides que de glycérophosphatides, a-t-il même une action particulièrement utile sur les ostéoporoses.

Quant à la teneur du vin en calcium, elle est très variable; elle peut aller jusqu'à 200 mgr. environ par litre et constituer par conséquent une part de la ration calcique.

Il n'y a pas lieu d'insister sur les considérations analogues que justifieraient les autres localisations du processus d'ostéo-arthrite hypertrophique dégénérative.

3° Rhumatisme goutteux et rhumatisme oxalémique.

Dans le rhumatisme goutteux, comme dans la goutte chronique en dehors des accès, nous autorisons le vin à ceux qui, en ayant toujours bu, ont besoin de ce stimulant, et à ceux qui, faisant antérieurement usage de boissons fermentées nocives pour eux (bières fortes par exemple) trouvent dans le vin un remplacement bienfaisant. Les seules restrictions à signaler, en dehors du choix des crus, et des quantités à autoriser dont nous allons parler — sont celles qu'impliquerait l'existence soit de troubles digestifs, soit d'intolérance individuelle, soit la coexistence de néphrite, d'hépatite, d'hypertension ou de sclérose artérielle.

Dans le choix des crus, nous attachons la plus grande importance aux observations notées par les malades sur leur intolérance à certains vins, pourvu que ces observations aient été faites ou soient refaites dans des conditions valables.

D'une manière générale, et pour nous en tenir aux vins de France, on peut recommander à cette classe de rhumatisants, parmi les *vins rouges*, les vieux Bordeaux (les Médoc et les Graves de préférence); parmi les *vins blancs*, qui, du fait de leurs propriétés particulières, spécialement leurs propriétés diurétiques, sont souvent à préférer aux vins rouges, les vins blancs ordinaires de bonne qualité, naturels, correctement traités, de quelques années d'âge à choisir parmi les Bordeaux blancs, les vins du Midi, de Chablis, de Bourgogne, de la Loire, d'Algérie, etc... et même ceux de la Moselle, d'Alsace, de Champagne non champagnisés ou nature dont il ne sera, toutefois, pas fait un usage habituel. Par contre, les Bourgognes rouges seront interdits; les vins de Champagne champagnisés, sucrés, secs ou bruts, les vins de grands crus, les vins capiteux et les vins de liqueur seront, en règle générale, déconseillés.

Mais il faut bien insister sur les quantités quotidiennes autorisées. On permettra 2 à 4 décilitres au plus, c'est-à-dire de 2 à 4 verres à bordeaux par jour, répartis également entre les deux repas principaux, ou pris au seul repas de midi, et bus soit purs, soit, mieux, étendus d'eau pour les vins ordinaires.

Pour le vin, comme pour les autres aliments, en particulier les aliments carnés, c'est la sobriété qu'il faut recommander aux sujets de souche goutteuse. L'abstinence est inutile, assez souvent même elle est nuisible.

Ces règles de prescription concernant le vin doivent, bien

entendu, être conjuguées avec celles, d'une importance majeure, concernant les divers aliments, l'hygiène générale et l'exercice physique.

En ce qui concerne le rhumatisme oxalémique, il existe des indications diététiques complémentaires des précédentes : il faut supprimer les aliments qui contiennent de l'acide oxalique en nature, mais il faut aussi réduire ceux qui produisent de l'acide oxalique au cours de leur transformation successive (aliments oxaligènes, Loeper), c'est-à-dire les glucides, farineux et sucres.

Par conséquent, ici, comme au cours du diabète sucré, le médecin trouve dans le vin un aliment de remplacement précieux du fait de ses seules propriétés calorigènes indépendamment de son action stimulante générale et de son action de stimulation digestive particulièrement utiles dans ces cas. Les règles de prescription du vin chez les rhumatisants de cette catégorie se confondent donc en partie avec celles qui sont de mise dans le diabète : on interdira les vins sucrés et on fixera à 50 centilitres, en moyenne, la ration quotidienne.

4° Rhumatisme endocrinien.

Il n'y a pas de règle communes en ce qui concerne la prescription du vin dans ce groupe morbide. Il faut s'inspirer du trouble fonctionnel endocrinien qui domine. Ainsi dans les ruhmatismes chroniques associés ou dépendant de l'insuffisance ovarienne (par exemple, la lipo-arthrite sèche bilatérale et symétrique des genoux, de Weissenbach et Françon (1); certaines variétés des rhumatismes de la ménopause), le traitement de l'obésité, facteur aggravant du rhumatisme, nécessite la réduction de la ration en calories; le vin remplacera avantageusement une partie des graisses de l'alimentation. Par contre dans les rhumatismes chroniques s'accompagnant d'hyperthyroïdie, il y a avantage à diminuer et parfois même à supprimer l'usage du vin.

5° Rhumatisme vaso-moteur, neuro-endocrinien ou trophoneurotique.

Le rhumatisme vaso-moteur concerne des faits relativement rares, mais d'un grand intérêt pathogénique : on y voit les

(1) R.-J. Weissenbach et F. Françon : La Lipoarthrite sèche bilatérale et symétrique des genoux, variété fréquente du rhumatisme ovarien de la ménopause. *La Prensa Medica Argentina*, 10 avril 1929, n° 31, et *La Gazette des Hôpitaux*, 22 et 29 juin 1929, nos 50 et 52.

arthropathies affecter surtout les extrémités des membres, présenter un caractère de remarquable symétrie, être indépendants de tout élément infectieux et s'associer de façon plus ou moins étroite à des troubles vaso-moteurs (syndrome de Raynaud, érythromélalgie, etc.). Dans l'intervalle des crises, il peut exister aussi des modifications vaso-motrices variées (hyperpulsatilité artérielle). Comme il s'agit souvent de femmes nerveuses, algiques, à équilibre sympathico-endocrinien instable, sujettes aux migraines, à l'urticaire, etc... et que de faibles quantités d'alcool sont susceptibles de déclencher des paroxysmes vaso-moteurs, des bouffées de chaleur, etc...., le vin doit ici être souvent restreint aux doses les plus modérées et les vins capiteux toujours interdits.

6° Rhumatisme chronique statique et traumatique.

ARTHRITE DE POSTURE, ARTHRITE PROFESSIONNELLE, ETC...

Dans ce groupe de faits, les considérations diététiques n'ont qu'une importance secondaire, et ce serait évidemment le lieu de répéter ce que nous avons exposé à propos de l'ostéo-arthrite dégénérative. Le vin doit être, dans ce cas, autorisé et même recommandé dans les mêmes conditions qu'on le fait pour le sujet normal. Toutefois, le poids corporel a ici une grande importance et l'embonpoint nécessitera ici l'application des mêmes règles que chez les obèses.

7° Rhumatisme chronique algique.

Ces manifestations très diverses reconnaissent des causes variées et de nature plus ou moins précise suivant les cas. A la période aiguë d'un lumbago ou d'une sciatique, il est généralement indiqué de supprimer les boissons distillées et fermentées, dont le vin. Chez les sujets atteints de manifestations algiques récidivantes, le terrain doit être minutieusement étudié et les rapports plus ou moins étroits qu'il présente souvent avec celui de la goutte chronique justifient la même tolérance éclectique que nous avons préconisée vis-à-vis du rhumatisme goutteux. Dans la plupart des autres cas, le vin doit être prescrit selon les règles applicables au sujet normal.

SUR LA MAIGREUR ET SES TRAITEMENTS

PAR MM.

E. AZÉRAD et COURTIAL

Médecin *Interne*

des Hôpitaux de Paris

L'état de maigreur se définit par l'absence ou la diminution notable des réserves adipeuses de l'organisme. Toute la difficulté est d'apprécier le « quantum » de ces réserves et surtout de marquer une limite entre le normal et l'anormal. En pratique on s'en rapporte à la formule très grossièrement approximative selon laquelle la valeur en kilogrammes du poids corporel doit être égale au nombre de centimètres de la taille au-dessus du mètre. Un sujet est dit maigre lorsque son poids est inférieur de dix unités au moins au chiffre ainsi théoriquement fixé, compte étant tenu pour corriger la rigidité de cette règle de l'importance de l'ossature, de l'atrophie musculaire possible, de tout ce que les anciens appelaient enfin le décharnement ou l'étisie.

Les causes qui provoquent l'amaigrissement et sont à l'origine de la maigreur peuvent se répartir en deux grandes catégories. Ce sont d'une part les causes exogènes, principalement le déséquilibre entre les recettes alimentaires et les dépenses énergétiques — de l'autre les causes endogènes, celles qui entraînent un défaut dans l'utilisation des substances nutritives ou un trouble dans la régulation même des recettes et des dépenses.

A) La cause principale des *Maigreurs d'origine exogène* est la sous-alimentation, qu'il s'agisse de jeûnes imposés par les circonstances (famine, disette, impécuniosité) ou de jeûnes volontaires, dont il faut rapprocher le refus de nourriture par anorexie mentale.

On conçoit que, du point de vue thérapeutique il importe de bien établir et la nature et le degré de l'hyponutrition, ce qui n'est pas toujours très facile.

Le même déséquilibre énergétique peut être réalisé lorsque, la ration restant normale, les dépenses se trouvent augmentées, du fait par exemple, d'un surmenage physique, ou intellectuel.

Dans les deux cas l'organisme est obligé de faire appel à ses réserves adipeuses et c'est dans leur combustion qu'il puise l'énergie indispensable à assurer son fonctionnement normal. Ces faits sont trop connus pour qu'il soit nécessaire qu'on y insiste.

B) Dans le groupe des *Maigreurs d'origine endogène* on peut faire entrer celles qui relèvent de troubles digestifs divers, entraînant un défaut dans l'absorption ou l'assimilation des aliments (gastrites, diarrhées, insuffisance hépatique, insuffisance pancréatique externe, etc...) ainsi que celles dues à la carence d'éléments nutritifs spéciaux, tels que les vitamines, ou certains acides aminés.

Mais par Maigreurs endogènes » on veut dire surtout celles qui sont consécutives à une altération du fonctionnement des glandes endocrines.

Elles sont nombreuses. La plus anciennement connue est la Maigreur du Diabète avec dénutrition où le défaut d'insuline, primitif ou secondaire, entraîne une incapacité d'utiliser les hydrates de carbone, et même les albumines et les graisses.

Autre variété assez banale, la maigreur des états hyperthyroïdiens. Elle est presque de règle, encore que comme nous l'avons souvent écrit avec Gilbert-Dreyfus il ne faille pas confondre amaigrissement avec maigreur. Ici la perte de poids s'explique par l'élévation du métabolisme de base qui est une des caractéristiques essentielles de l'hyperthyroïdie. Cependant d'autres facteurs peuvent contribuer à la déterminer, entre autres les troubles digestifs, la diarrhée, les troubles nerveux (anxiété, soucis) et les complications pulmonaires (tuberculose) ou autres (glycosurie).

A l'opposé on rencontre parfois la maigreur dans certaines formes d'hypothyroïdie, celles surtout où au trouble glandulaire sont associées des lésions plus ou moins diffuses de l'encéphale. L'aspect du malade est alors celui dit du « Crétin maigre ».

Une place à part doit être faite aux maigreurs d'origine hypophysaire qui dans leur degré extrême réalisent le tableau de la cachexie de Simmonds avec son infantilisme, ses troubles génitaux. l'apparence sénile du sujet, son puérilisme mental, tous

caractères qui permettent, malgré la rareté des observations, de le distinguer des autres variétés.

Il faut en rapprocher la Nanosomie pituitaire de Erdheim, Priesel et Simmonds, et la maigreur de certains gigantismes hypophysaires, tout aussi exceptionnels.

Moins démonstratifs sont les cas de maigreur attribuables à une insuffisance surrénale, ou à une hyperactivité génitale endocrine.

C'est à des troubles mixtes « pluri-glandulaires » qu'on attribue les maigreurs anormales de la puberté, coïncidant avec un accroissement rapide de la taille, et qui peuvent aller jusqu'à une véritable « cachexie de croissance » (Et. May et Layani). Troubles pluri-glandulaires également à l'origine de la Progeria de Gilford si caractéristique par son aspect de sénilité précoce, à l'origine aussi du syndrome génito-sclérodermique de von Noorden, et enfin de la lipodystrophie de Barraquer et Simons où l'amaigrissement de la moitié supérieure du corps contraste avec l'adiposité exagérée de tout le segment inférieur.

Mais que cache au juste cette étiquette de « syndrome pluri-glandulaire »? Souvent notre ignorance ou notre incapacité à fixer une glande responsable, et c'est pourquoi il faut s'en méfier. Au demeurant il est probable que le système nerveux joue aussi son rôle, non seulement comme on l'a dit pour le syndrome de Barraquer-Simons dans la localisation des phénomènes, mais aussi et surtout dans leur détermination même. La connaissance que l'on a aujourd'hui de l'existence de centres nutritifs importants dans la région de l'hypothalamus rend de plus en plus vraisemblable cette participation du système nerveux à la pathogénie de ces maigreurs dites endogènes.

C) Telles sont les principales causes connues de la Maigreur. Elles n'épuisent cependant pas entièrement le problème et nous savons tous, par expérience, que dans bien des cas l'enquête la plus minutieuse ne révèle aucune anomalie de l'ordre de celles qu'on vient de citer. La *Maigreur essentielle*, celle qu'on retrouve dans certaines familles au long des générations, et qui n'entraîne pas obligatoirement de diminution des capacités physiques ou intellectuelles (l'exemple du type « maigre-hypersthénique » en fait foi), cette maigreur, en somme constitutionnelle, existe-t-elle réellement? Certains le nient, d'autres l'affirment. Ce n'est pas le lieu ici de discuter : il est seulement sage de con-

clure qu'il n'y faut penser qu'après élimination soigneuse de tout autre diagnostic.



Ce sont ces dernières variétés cependant que nous aurons surtout en vue lorsque nous envisagerons le traitement de la maigreur. Car qu'il s'agisse de maigreurs exogènes ou endogènes, la règle thérapeutique essentielle en pareil cas sera de combattre la cause primitive, provocatrice de la fonte adipeuse. *Sublata causa, tollitur effectus.* Le premier indice de l'efficacité d'un traitement dirigé contre l'hyperthyroïdie, par exemple, n'est-il pas précisément dans la reprise du poids qui fait suite à la cessation de l'amaigrissement?

De même la correction du trouble métabolique grâce à l'insuline suffit généralement à combattre la maigreur du diabète grave acidosique.

Evidemment le traitement « étiologique » est loin d'être toujours aussi commodément applicable en toutes circonstances. Ce n'est pas chose aisée, par exemple, que de traiter la maigreur d'origine hypophysaire, pas plus que ces maigreurs attribuées, nous l'avons vu, à des troubles pluriglandulaires. L'administration des produits opothérapiques se heurte à quelques difficultés dont la moindre n'est pas leur inefficacité !

Dès lors il faut se reporter à quelques règles générales telles que celles qui vont être rappelées ci-dessous, étant entendu qu'elles ne prétendent nullement apporter une solution définitive à un problème souvent si complexe.



En définitive ce problème, envisagé sous l'angle thérapeutique, revient à assurer à l'organisme un bilan énergétique largement positif de façon que la quantité d'énergie mise à sa disposition dépassant celle qui lui est nécessaire à assurer ses besoins il en vienne à emmagasiner le surplus sous la forme des réserves adipeuses.

1. Un premier moyen consiste à réduire au minimum les dépenses. Pour cela une méthode sûre : le repos absolu. Oui, mais il n'est pas toujours possible de l'imposer aux patients (pour des raisons faciles à comprendre). Et de plus il n'est pas sans inconvénient, car en diminuant les besoins de l'organisme on

habitue celui-ci à une certaine paresse. Les sécrétions diminuent, l'appétit se calme... et les recettes alimentaires s'établissent à proportion des besoins nouveaux! Si donc il est utile, voire même indispensable de supprimer tout surmenage, aussi bien physique qu'intellectuel, il peut être dangereux d'aller trop loin dans cette voie, et lorsqu'on aura réussi à obtenir du sujet qu'il abandonne ses occupations antérieures, il faudra veiller à lui conserver une certaine activité (promenades, culture physique, etc.).

2. Les dépenses étant ainsi réglées, il faut assurer des recettes suffisantes. Il est heureusement passé, le temps où l'on envisageait des régimes de suralimentation dont le seul résultat était d'amener la fatigue des organes (foie et rein, en particulier) et de provoquer des troubles digestifs, obstacle certain à la reprise du poids. Il suffit tout simplement d'une alimentation mixte, normale et équilibrée pour obtenir souvent la disparition d'une maigreur dont la persistance tenait à certaines fautes grossières de régime.

Pour faciliter cependant la constitution des réserves adipeuses, il est ordinairement prescrit de faire usage largement d'aliments hydrocarbonés et de graisses. Une telle manière de faire risquerait, si elle était appliquée d'une façon constante, d'entraîner un déséquilibre de la ration et par là de devenir nuisible. Aussi nous paraît-il plus rationnel d'introduire des « jours intercalaires » de régime hydrocarboné dans la semaine, suivant le principe des oscillations « en zig-zag » que l'un de nous a décrit ici-même.

3. Le traitement médicamenteux, s'il suffit de stimuler l'appétit de certains sujets déprimés ou mis au repos forcé, peut faire appel aux nombreux produits couramment employés, préparations arsenicales, phosphorées, vitaminées, ou à base de strychnine. Qu'on se rappelle toutefois que les plus simples sont souvent les plus actifs, par exemple les amers et les eupeptiques.

Mais, en réalité, il semble que ce soit tout l'appareil sécrétoire qu'il faille mettre en branle, chez ces malades, et non la seule sécrétion gastrique. A ce titre les méthodes précédentes ne paraissent plus guère indiquées, il faut recourir à de nouvelles.

Notre expérience personnelle nous permet d'en préconiser trois dont les résultats se sont avérés en maintes circonstances des plus favorables.

A) La thyroxine et les extraits thyroïdiens.

Depuis longtemps Léopold Lévi a montré que l'extrait thyroïdien à très petite dose peut faire engraisser. Cela peut paraître paradoxal lorsqu'on pense à l'usage courant que l'on fait de cet extrait dans la cure de l'obésité. Pourtant le fait est là. l'explication en est facile à donner. L'hormone thyroïdienne stimule les échanges nutritifs, et par là augmente les dépenses de fond de l'organisme, c'est-à-dire son métabolisme basal. Pour compenser cette augmentation l'organisme à son tour cherche à accroître ses recettes. N'est-ce pas ainsi que s'explique la boulimie bien connue des basedowiens? Or comme il arrive souvent la réaction passe l'action, lorsque celle-ci est discrète. Si donc l'élévation métabolique reste modérée, elle peut être amplement couverte par l'accroissement des besoins alimentaires : il en pourra résulter une reprise de poids.

En pratique on ordonne des doses variant entre deux et cinq centigrammes par jour, suivant l'âge et le poids des sujets. La crainte des désagréments, telles que l'excitation nerveuse, l'insomnie, les palpitations, peut conduire à interrompre ce traitement un ou deux jours dans la semaine.

Personnellement nous estimons qu'on se met plus facilement à l'abri de ces inconvénients en substituant la thyroxine à l'extrait total. Les doses de un demi ou un milligramme par jour sont en général fort bien supportées. On peut néanmoins là encore, et surtout si on ne tient pas le patient sous sa surveillance directe procéder par cures discontinues à intervalles plus ou moins rapprochés.

B) La deuxième méthode fut préconisée, il y a quelques années déjà par Falta. Elle consiste dans l'ingestion le matin à jeun d'une certaine quantité de glucose, ou plus simplement de sucre ordinaire. La dose que j'emploie habituellement est de 50 à 75 gr., ce qui représente environ 10 à 15 morceaux du commerce. Cela fait évidemment, fondu dans l'eau, un liquide sirupeux et d'une douceur à rebuter certains sujets. Il est facile de le faire accepter cependant. Au besoin on peut mêler le sucre au café, au lait, ou encore en préparer une citronnade.

Ce n'est pas la valeur calorique de ces 50 à 75 gr. de saccharose dont on attend un effet bienfaisant, bien qu'elle ne soit pas négligeable (200 à 300 calories). Falta pense que le passage de ce sucre, devenu glucose, en quantité aussi importante

va solliciter une sécrétion pancréatique insulinienne; elle aussi considérable et dont l'excès non utilisé déclenchera à son tour une réaction hypoglycémique.

Or l'une des manifestations les plus constantes de l'hypoglycémie est la sensation de faim. On voit dès lors comment elle peut être utilisée pour le traitement de la maigreur. En fait de nombreux malades soumis à cette cure éprouvent deux ou trois heures après l'absorption du glucose une exaltation nette de leur appétit.

C) L'insuline.

Mais cet effet que nous venons de rechercher par une voie détournée on peut fort bien l'obtenir directement en recourant aux injections sous-cutanées d'insuline. Falta le premier en avait recommandé l'emploi.

On injecte dix à vingt unités du produit environ une demi-heure avant les repas de midi et du soir. Il faut s'assurer cependant avant d'utiliser pareille méthode que la glycémie est normale. Or ce n'est pas le cas pour certaines variétés de maigreur (maigreur surrénale, maigreur hypophysaire).

Il faut reconnaître que, hors ces cas, les inconvénients de la cure ne doivent pas être exagérés. Les grandes réactions hypoglycémiques sont rares. Tout se borne en général à quelques malaises, vertiges, ou sueurs discrètes, accompagnées d'une sensation de faim. Nous pensons donc qu'il est inutile, comme le font certains auteurs, de faire prendre du sucre en même temps qu'on injecte l'insuline. Peut-être même cette pratique va-t-elle à l'encontre du but recherché.

Les effets de la cure insulinienne se font généralement sentir au bout de peu de jours. Parfois même dès les premiers 48 heures on observe une ascension nette du poids. En réalité, il ne s'agit alors le plus souvent que d'une rétention d'eau.

Plus désirables sont les améliorations tardives qui tiennent, comme l'a montré Blotner, à une fixation d'albumine et de graisses, par l'augmentation des apports nutritifs et leur meilleure assimilation.

D) Nous ne saurions oublier pour terminer ce paragraphe que les extraits du lobe antérieur de l'hypophyse ont également été préconisés dans le traitement de la maigreur. Mais l'efficacité reste soumise à des conditions que G. Bickel dans un article récent a bien fixées.

1. Emploi d'extraits globaux fraîchement préparés et de préférence vérifiés actifs sur l'ovaire et le corps thyroïde de la souris ou de la lapine.

2. Doses énormes, dépassant de beaucoup celles usuellement employées, en se guidant sur l'intensité du syndrome.

3. Introduction par voie sous-cutanée, l'ingestion n'étant en général suivie d'aucun effet.

Cette thérapeutique ne s'applique pas seulement à la maigreur hypophysaire, mais à toutes les maigreurs endogènes de cause mal déterminée, ou essentielle. En cas de succès elles constitueraient une véritable pierre de touche du diagnostic, comme tout traitement d'épreuve.

La Climatothérapie constitue un adjuvant de toutes les cures envisagées précédemment. Il faut conseiller les climats tempérés d'altitude « moyenne-basse » (500 mètres) et au besoin, en hiver, les climats chauds surtout aux sujets « maigres invétérés, avec ptoses viscérales » (JUSTIN-BESANÇON). Les cures à altitude plus élevée (1.000 m.), le séjour de plaine, ou en bordure de la mer (sans grand vent) conviennent aux convalescents et à quelques surmenés.

L'héliothérapie peut améliorer les fonctions de nutrition générale et par là être d'un grand secours dans le traitement de la maigreur. Mais on sait combien elle doit être surveillée et à quels excès nuisibles elle a pu conduire.

LES RÉGIMES DES GOUTTEUX

PAR

GILBERT-DREYFUS et P.-L. VIOLLE

Médecin des Hôpitaux de Paris. *Médecin-consultant à Vittel.*

Il n'existe pas *un régime de la goutte*, mais *des régimes de goutteux*.

Si l'acide urique joue un rôle important dans la pathogénie de la podagre, ce rôle est loin d'être exclusif; et l'on note, à côté de celui des nucléoprotides, des troubles complexes du métabolisme des protides, des lipides, des glucides et même des substances minérales.

On conçoit déjà les difficultés qui président à l'instauration d'un régime tenu de faire face à ces différents troubles, et de varier selon l'importance de chacun d'eux.

Il apparaît, en tout cas, dès l'abord, que la difficulté la moins grande à résoudre ne réside pas dans la réduction des apports puriques. Car, pour qu'un régime anti-urique se montre efficace, il faut qu'il soit non seulement apurinique, mais encore hypoazoté, les albumines pouvant fort bien, biologiquement, donner naissance, à de l'acide urique.

Mais on devine ce qu'il adviendrait de l'équilibre alimentaire avec un tel régime qui, outre les viandes, supprimerait les légumineuses, le lait, les œufs; il faudrait donc en arriver au régime fruito-végétarien le plus strict, régime impossible à suivre autrement que d'une façon exceptionnelle, et qui, à lui seul, comme l'expérience l'a prouvé, n'empêcherait d'ailleurs même pas les crises de goutte de se reproduire.

Indépendamment du fait que ce régime serait en complet déséquilibre, il serait en opposition radicale avec les goûts habituels du goutteux.

Or, comme l'a si justement observé Sydenham, « il faut attacher plus d'importance aux préférences et aux sensations des malades qu'aux règles souvent trompeuses et douteuses de l'art médical »; remarque plus particulièrement vraie pour le goutteux qui est non seulement un sensibilisé, mais encore un surmené de tout l'appareil digestif.

Après quelques jours d'un tel régime apparaîtraient des troubles d'intolérance et une inappétence absolue.

On va donc se trouver en face d'un dilemme : ou bien persister dans une prescription que le goutteux ne suivra plus; ou bien tenir compte des desiderata du malade, et c'en est fait de tout régime. Car, le goutteux n'a qu'un désir, revenir le plus promptement possible à ses erreurs diététiques.

Il faut arriver à un compromis.

Il nous est apparu que c'est dans un de ces régimes en zigzag, dont von Noorden a été le précurseur, et dont notre ami Azérad a souligné l'intérêt pratique, que nous trouverions la formule la plus heureuse de la diététique de la goutte (1).

Le principe du *régime en zigzag* est le suivant : *greffer sur une alimentation normale ou sensiblement normale, des repas de régime ou des jours de régime.*

Cette conception a l'avantage d'être extrêmement souple; elle permet des menus variés puisqu'elle comporte autant de phases qu'il peut y avoir de buts à atteindre. Or, chez les goutteux, ces buts sont nombreux.

Ainsi, sur une prescription diététique générale, très large, commune à tous les goutteux, et qui constitue plutôt une règle d'hygiène alimentaire du goutteux, sont greffés autant de *journées* ou de *repas* spéciaux de régime qu'il y a d'indications particulières nécessitées par chaque type de goutte; que ces types répondent à une étiologie, à une forme évolutive, à un stade évolutif différents, ou encore à la présence de complications, d'importance et de nombre variables, etc.

Les principes de cette diététique reposent :

1. *Sur notre conception de la* **maladie goutteuse**. — *a*) Le goutteux retient l'acide urique avec la plus grande facilité. Aussi, dès que les apports uriques deviennent quelque peu intenses, les reins sont incapables de les éliminer au fur et à mesure de leur arrivée. Il s'en suit une hyperuricémie plus ou moins prolongée;

b) Une partie de cet acide urique précipite dans les tissus. Cette précipitation est même la caractéristique de la goutte. « La goutte est une maladie précipitante » (Loeper).

2. *Sur notre conception de la* **crise de goutte**. — La crise de goutte est une crise d'élimination. Grâce à elle, l'acide urique

(1) Gilbert-Dreyfus et P. L. Violle : *Les régimes des goutteux.* Congrès de la goutte et de l'acide urique. Vittel, septembre 1935.

retenu par précipitation au niveau des tissus goutteux, plus particulièrement au voisinage des cartilages, est libéré et déversé en abondance dans le sang, réalisant un clocher d'hyperuricémie; et il est souhaitable que les reins l'éliminent le plus rapidement possible. Il va donc falloir, de toute nécessité, aider les reins dans leur œuvre d'élimination.

La crise nous paraît pouvoir être déclanchée :

a) *Par des phénomènes d'ordre physique.* — Crise humoro-nerveuse en rapport avec un choc peptonique, colloïdoclasique ou éventuellement, anaphylactique; et, d'une manière générale, avec toute cause pouvant entraîner un brusque déséquilibre sympathique.

Le déséquilibre sympathique, ainsi produit, détermine un violent à-coup dans le système vaso-moteur : d'où troubles ostéoporotiques, libération de calcium, formation d'une combinaison uro-calcique facilement éliminable par les reins.

b) *Par des phénomènes d'ordre chimique.*

Modification de constitution des dépôts uratiques.

Ici, pas d'effraction, pas de prodomes généraux, pas d'à-coup vaso-moteur, pas de douleur violente ni paroxystique. Il s'agit d'une crise plus biologique que clinique, *crise favorable*, résultant de la transformation de l'urate de soude à forme peu soluble en une forme uro-calcique plus facilement éliminable.

La crise à mécanisme physique est celle qui survient, par exemple, à la suite d'un excès ou d'une intolérance alimentaires. La crise à mécanisme chimique est celle obtenue par certains traitements médicamenteux ou hydrominéraux.

***

De l'ensemble de ces considérations, il résulte, tout d'abord, que *tout* régime de goutteux doit remplir au moins les conditions suivantes :

1° Rester bien équilibré, tant qualitativement que quantitativement ; la suppression d'un des aliments, dits fondamentaux, entraîne une viciation du métabolisme général (Mellanby), qui serait particulièrement préjudiciable au goutteux déjà atteint d'un trouble complexe du métabolisme;

2° S'adapter aux possibilités digestives du goutteux, qui sont toujours assez limitées. Il est, par suite, logique d'éviter les aliments qui, à eux seuls, peuvent être indigestes même chez

les non-goutteux : les plats épicés, les aliments très gras, les condiments, les fritures, les crustacés (sauf les huîtres), les fromages forts;

3° Eviter de réveiller toute sensibilité alimentaire, innée ou acquise, qui pourrait être le point de départ d'un choc protéique ou anaphylactique. Pour cela, lors des crises, on recherchera systématiquement si ce n'est pas un aliment particulier qui les a déclanchées; l'aliment responsable pouvant, en l'espèce, varier considérablement d'un sujet à l'autre (problème qui appartient en commun à la goutte, à l'urticaire, à l'asthme, etc...).

4° Bannir tout aliment notoirement riche en acide oxalique préformé (oseille, rhubarbe, épinards, cacao) dont les précipitations viendraient se surajouter à celles de l'acide urique; et en toxines (gibier faisandé, conserves, charcuterie, etc.) particulièrement dangereuses chez un malade dont le foie est toujours plus ou moins déficient;

5° Apporter le minimum de substances capables de devenir une source importante d'acide urique, qui n'a que trop tendance à s'accumuler et, par suite, à précipiter, en raison de la forme difficilement éliminable qu'il revêt (ris de veau, foie, rognons; pois, haricots, fèves, lentilles).

De ces règles générales on tirera la composition du régime de base sur lequel viendront se greffer différentes modalités de régimes en zigzag.

I. — LE REGIME DE BASE

Bien équilibré, bien adapté aux possibilités digestives du patient, hypotoxique, hypo-oxalique, hypopurinique, suffisamment azoté puisque la viande s'y trouve permise au moins à un repas, ainsi que les fromages frais et cuits, et même les œufs très frais de temps en temps, le régime de base peut sans difficulté être un régime de long cours. Mais, on devra lui substituer, par périodes et selon les cas, les régimes suivants :

II. — LES ZIGZAGS

A. — *Le régime apurinique.* — Il peut être ordonné, par crainte d'une crise, pendant 2 ou 3 jours, pas davantage.

Il est uniquement végétarien. Il doit même éviter certains fruits, comme les fraises et les framboises, vis-à-vis desquels

nombre de goutteux sont sensibilisés, et plus généralement tout fruit imparfaitement mûr, trop riche en acide oxalique. Quant aux légumes, ils se réduiront aux légumes verts (salades crues ou cuites, choux, choux de Bruxelles, et aux féculents. On pourra ajouter quelques laitages. Et, comme boissons, on prendra du lait, de l'eau, des jus de fruits.

B. — *Le régime hyposodé.* — Ce régime a une importance capitale, parce qu'il constitue l'un des moyens les plus efficaces que nous ayons de lutter contre la précipitation uratique. En effet, il est bien établi aujourd'hui que tout sel apportant des ions Na diminue la solubilité de l'urate acide de soude (ROBERTS, HIS et PAUL).

Le régime hyposodé est essentiellement un régime lacto-fruitarien. Il doit venir interrompre, au moins une fois par semaine, le régime de base qui ne saurait être toléré qu'à cette condition.

Une *journée lait-fruits*, surtout si le patient peut rester quelque peu étendu, sera hautement diurétique, et facilitera d'autant plus l'élimination de l'acide urique que, hypercalcique et légèrement alcalinisant, il le rendra plus soluble et d'une forme plus facilement éliminable.

C. — *Le régime alcalinisant.* — L'effet favorable du régime hyposodique chez les goutteux n'apporte aucun argument contre l'efficacité du régime alcalinisant. Ils répondent chacun à un but différent; car, comme le remarque LAMBLING, les bons effets obtenus par le traitement alcalin ne sont pas dus à une amélioration des conditions de solubilité de l'acide urique dans l'organisme. Soulignons, à ce point de vue, que le mécanisme d'action du régime alcalinisant paraît différent de celui du traitement par les alcalins.

Bien que la question soit encore discutée, nous nous rangeons nettement à l'opinion de ceux qui considèrent le goutteux comme étant un sujet à tendances acidosiques. Evidemment, il n'existe pas de variations importantes de l'équilibre acide-base chez les goutteux. Mais, en dehors de quelques manifestations acidosiques extrêmement graves, chez quels malades ces variations existent-elles? M. P. WEIL et GUILLAUMIN ont trouvé le *p*H et la R. A. normaux, tant au cours des accès de goutte que dans leur intervalle. En fait le *p*H urinaire nous a paru généralement abaissé, et plus voisin que 5 que de 6. Bien que le *p*H urinaire ne soit pas le reflet direct du *p*H sanguin (par suite de l'interposition des tampons), il n'en est pas moins inté-

ressant de faire remonter le pH urinaire des goutteux avec des boissons abondantes faites de jus de fruits (citrons, oranges) dont on connaît les propriétés hautement alcalinisantes.

Aussi le régime végétarien alcalinisant nous paraît avoir chez les goutteux un réel intérêt. Il doit constituer une phase du régime en zigzag.

Des nombreuses recherches expérimentales de Luff sur l'influence des sels contenus dans les différents aliments sur la solubilité de l'urate acide de soude, il résulte que :

1° Les composants minéraux de la viande diminuent nettement la solubilité de l'urate acide de soude;

2° Les constituants minéraux du lait sont indifférents;

3° Les constituants minéraux des végétaux augmentent nettement la solubilité de l'urate acide de soude. Cette action ne serait aucunement en rapport avec l'alcalinité propre de ces sels, mais avec la quantité de produits alcalins et alcalino-terreux qui résulte en particulier de la combustion dans l'organisme des acides organiques contenus dans ces végétaux.

Au point de vue de leur action dissolvante sur l'urate acide de soude, les végétaux les plus actifs, mis à part les épinards, pourraient être ainsi classés : choux, choux de Bruxelles, pommes de terre, salades.

Le régime alcalinisant est donc essentiellement un régime de légumes verts et de fruits.

D. — *Le régime hypercalcique.* — Le goutteux, à de certains moments qui répondent plus particulièrement aux crises aiguës, perd du calcium. Or, il se trouve que l'acide urique est alors concomitamment éliminé en plus grande abondance que d'habitude (Pr. Rathery et Violle).

D'autre part, chez les hyperuricémiques, il existe un rapport étroit entre les éliminations uriques et les éliminations calciques, alors que, chez le sujet normal, il n'y a aucune corrélation entre l'élimination de l'une et l'autre substances (Violle et Dufourt).

Il est apparu, par ailleurs, à l'un de nous, que la thérapeutique de la goutte par les eaux sulfatées-calciques détermine les mêmes mouvements d'acide urique et de calcium que ceux observés au cours de la crise de goutte. D'où cette conclusion que les eaux sulfatées-calciques agissent par leur calcium, en formant avec l'acide urique un composé uro-calcique facilement éliminable par les reins (Violle).

On conçoit, par suite, l'intérêt que peut avoir le régime hyper-

calcique, c'est-à-dire l'absorption d'une forme de calcium particulièrement assimilable.

A vrai dire, ce régime apparaît tout particulièrement intéressant sous forme de boissons sulfatées-calciques (type Vittel-Grande Source). Mais, un certain nombre d'aliments peuvent également être d'un précieux concours à ce point de vue. Le lait est un des aliments les plus riches en calcium : le régime lacté apporte 7 à 8 grammes de chaux par jour, alors qu'un régime mixte ordinaire n'en apporte guère que 0 gr. 15.

Envisageons, du reste, la teneur en chaux de quelques aliments, d'après les tables de BUNGE, établies pour 100 grammes de matières sèches :

Le lait de vache contient.............	1 gr. 510	de chaux
Le blanc d'œuf........................	0 gr. 130	—
Les pois..............................	0 gr. 137	—
Le riz................................	0 gr. 103	—
Le pain blanc.........................	0 gr. 046	—
Le froment et le seigle...............	0 gr. 062	—

***

Nous ne parlerons pas des très nombreuses modalités de régimes en zigzag nécessités par les différents troubles organiques qui ne sont que trop souvent l'apanage du goutteux. Chacun d'eux relève d'une diététique spéciale bien connue. Il suffira de savoir la greffer sur le régime de base de la goutte.

Ainsi, les régimes des goutteux comprennent un régime de base, bien équilibré, bien adapté aux possibilités digestives du patient, hypotoxique, hypo-oxalique, hypopurinique, et suffisamment azoté, sur lequel viennent se greffer plus ou moins fréquemment et pour un temps plus ou moins long, selon les cas : *a*) le régime apurinique (végétarien), *b*) le régime hyposodé (fruito-lacté), *c*) le régime alcalinisant (légumes verts, fruits), *d*) le régime hypercalcique (associé à cure d'eau de Vittel).

LES LIVRES NOUVEAUX

Encyclopédie médico-chirurgicale (*Traité de Médecine et de Chirurgie*), 18, rue Séguier, Paris.

La parution des premiers tomes de cette encyclopédie marque une date dans l'histoire des traités de pathologie, et appelle d'élogieux commentaires. La réalisation de MM. Laffont et Durieux continue une innovation : l'ouvrage est imprimé sur fascicules mobiles qui seront constamment tenus à jour : mais cette précieuse mobilité demeure inapparente, et une robuste reliure donne à chaque volume un aspect parfaitement homogène. L'intrication des donnécs médicales et chirurgicales, par chapitres jumelés, sera également fort bien accueillie et constitue la deuxième originalité de cette belle encyclopédie. A un troisième titre, l'E. M. C. est une réussite ; nous voulons parler de la valeur de ses articles...

Les maladies infectieuses et parasitaires, dont les professeurs Robert Debré et G. Aubry ont assumé la direction, forment la matière de deux volumes dont la lecture est aussi attrayante qu'instructive. Une telle œuvre ne s'analyse pas. Signalons seulement que le lecteur y trouvera, admirablement exposée, l'étude des grandes septicémies, des fièvres éruptives, des infections neurotropes, des maladies tropicales et de toutes les parasitoses.

Aux professeurs Noël Fiessinger et P. Brocq revient le mérite d'avoir groupé, en leur confiant la rédaction des affections du *Foie*, une phalange d'auteurs particulièrement qualifiés. C'est Noël Fiessinger lui-même qui y expose les méthodes d'examen clinique du foie d'une façon originale et séduisante. Le chapitre de l'exploration fonctionnelle du foie (avec H. Walter) est également parmi les mieux venus. Fiessinger et Walter, Albot et Thiébaut, Michaux ont rédigé « l'insuffisance hépatique », les ictères », « la spirochétose » ; Roger Cattan, les abcès et les kystes hydatiques du foie ; André Lemaire, d'une façon brillante et synthétique, éclairait, tout en demeurant complet, le problème si confus de la syphilis hépatique et des cirrhoses du foie. Soulignons encore l'excellence des pages consacrées aux cancers du foie et des voies biliaires (Cattan), aux hépatites dégénératives chroniques (Albeaux-Fernet). L'ouvrage se termine par l'étude des cholécystites (Olivier) et de la lithiase biliaire (partie médicale : Walter ; partie chirurgicale : Gueulette).

A tous ceux qui désirent se tenir au courant de la science médicale, à ceux aussi et surtout que la pratique quotidienne oblige à posséder un ouvrage sérieux où la Thérapeutique occupe une place importante, on ne saurait trop recommander l'acquisition de l'Encyclopédie médico-chirurgicale.

Le Gérant: G. DOIN.

Sté Gle d'Imp. et d'Ed., 1, rue de la Bertauche, Sens. — 3-36.

BULLETIN GÉNÉRAL DE THÉRAPEUTIQUE

LES ACCIDENTS DU TRAITEMENT ANTISYPHILITIQUE

SOMMAIRE DU N° 3 — 1936

CHRONIQUE

PAR

Georges BASCH

J'ai cherché, pour composer ce numéro spécial annuel, non pas à réunir en un catalogue interminable tous les accidents de la syphilithérapie, dont on trouvera la liste et la description dans un grand nombre d'ouvrages, mais à présenter au public médical certains faits plus rarement observés, ou plus nouvellement décrits, ou bien encore sujets à des interprétations diverses.

Il est capital, en effet, du point de vue de la seule pratique, de bien connaître les divers accidents auxquels donne lieu le traitement par les agents antisyphilitiques, arsenic, bismuth, mercure; il est capital de savoir en dépister les formes rares ou anormales; il est tout aussi important de savoir comment les traiter, enfin et surtout (et c'est là qu'entre en ligne de compte le facteur pathogénique), il serait nécessaire de connaître le mécanisme causal de chaque accident, afin de pouvoir juger, pour chaque cas particulier, s'il y a lieu de continuer

néanmoins l'application du médicament, de le suspendre pour un temps, ou de l'interdire à jamais.

Or, c'est sur ce terrain pathogénique que se sont livrées et se livrent encore maintes controverses, spécialement au sujet de l'ictère syphilo-thérapeutique et de l'érythrodermie arsenicale : il tombe sous le sens néanmoins qu'il ne saurait y avoir de mécanisme univoque pour tous les cas, et qu'il y a place pour un éclectisme raisonnable, cherchant, pour chaque cas particulier, à fixer le rôle respectif de l'intoxication, du biotropisme et de l'intolérance.

Les ictères de la chimiothérapie ont donné lieu aux discussions les plus ardentes, discussions d'autant plus passionnées qu'au delà de la doctrine se posait la redoutable question du traitement ultérieur. Or, comme on le verra en lisant le remarquable article de TZANCK et NÈGREANU, s'il est impossible de nier que certains ictères du syphilitique traité soient véritablement *toxiques*, que certains autres soient *dus à la syphilis* (hépatorécidive, ou réaction d'Herxheimer), que d'autres enfin soient *infectieux*, il faut reconnaître cependant que la plupart d'entre eux se présentent suivant un tableau clinique toujours le même qui fait supposer une pathogénie commune. Cet ictère *du syphilitique jeune, bien traité*, que mon maître P. RAVAUT appelait l'ictère syphilothérapeutique et auquel il s'était intéressé dans diverses publications, en particulier dans la thèse de FILLIOL, quelle est sa nature? Pour TZANCK, il s'agit d'une *réaction d'intolérance*, au même titre que l'urticaire, le purpura... etc. qui l'accompagne assez souvent, et l'on ne manquera pas d'être frappé par son argumentation. Quant à nous, préoccupé ainsi que nous l'avons dit plus haut, de la conduite à suivre ultérieurement en présence de ces accidents, nous considérons que la prudence commande la suspension définitive de l'arsenic, quelque soit la variété de l'ictère à laquelle on ait affaire : arséno-résistants (si l'ictère est syphilitique), arséno-intolérants (dans les cas les plus nombreux) arséno-intoxiqués (chez les sujets soumis à de fortes séries ou à de petites doses continues), ou sujets atteints d'ictères infectieux intercurrents, c'est-à-dire ayant une cellule hépatique lésée, ne sauraient être, sans risques, soumis à de nouvelles séries arsenicales.

⁂

Nulle divergence d'opinions, au contraire en ce qui concerne *la grande érythrodermie arsenicale* que Georges GARNIER, qui

leur a consacré sa thèse inaugurale en 1929, envisage en détail. Les discussions pathogéniques n'ont porté en effet que sur les érythèmes précoces, dits « du 9e jour » (MILIAN) et dont la nature morbilleuse, scarlatineuse, ou rubéolique n'est pas acceptée par la majorité des auteurs. Beaucoup d'entre nous, au contraire, les considèrent dans bien des cas comme des signes prémonitoires d'une intolérance qui tendrait à s'affirmer si l'on persévérait dans la thérapeutique arsenicale. *L'érythrodermie vésiculo-œdémateuse* est, au contraire, un accident tardif, annoncé par des prodromes, prurit, œdème, etc., et qui peut revêtir un cachet de gravité impressionnante, rappelant le pemphigus foliacé, et pourtant dans quelques cas se terminer comme lui, par la mort. Un tel accident commande l'abandon définitif de toute préparation arsenicale, d'ailleurs la persistance d'une I. D. réaction positive aux solutions de novarsénobenzol chez de tels sujets (Georges GARNIER) montre bien qu'ils restent sensibilisés à l'agent médicamenteux.

***

C'est pour rappeler certains aspects insolites de la très classique *crise nitritoïde* si bien décrite par MILIAN en 1911, que j'ai demandé à J.-G. DAVID d'en exposer les *formes localisées*, auxquelles il a consacré sa récente thèse. Isolées, ou accompagnant d'autres signes de grande intolérance, surviendront des crises brachiales, ou des poussées d'œdèmes viscéraux, parfois des raptus hémorragiques mortels qu'on ne rattacherait pas à leur véritable cause, si l'on n'avait la notion de l'injection médicamenteuse déchaînante. Ces crises localisées qu'on cherchera à prévenir par les précautions d'usage, par le dépistage des petits signes d'intolérance, et par l'usage des solutions de glycocolle préconisées par BENECH sont également justiciables, comme la forme majeure, de l'admirable médicament d'urgence que réalise l'injection sous-cutanée d'adrénaline, dont MILIAN a montré l'action miraculeuse. Devant ces accidents, si précoces qu'ils surviennent parfois à la première dose de 0,15 de novarsénobenzol, il est impossible de parler d'intoxication; le terme *d'intolérance* utilisé vis-à-vis d'eux par P. RAVAUT et WEISSENBACH, puis par TZANCK, qui en a par la suite élargi la compréhension, nous paraît préférable à ceux de sensibilisation, ou d'allergie, moins commodes, et comportant une arrière-pensée pathogénique.

***

Parmi les accidents locaux, au point d'injection, auxquels peut donner lieu le bismuth, il en est un dont l'aspect est bien particulier, c'est la *dermite livédoïde de* NICOLAU, qu'étudie R. LE BARON; la pénétration du sel bismuthique dans une branche artérielle donne lieu à un ischémie qui se dessine en réseau sur la fesse et peut évoluer vers une gangrène plus ou moins profonde. Un cas spécialement intéressant puisqu'il s'accompagnait d'une névrite sciatique a été rapporté par mon maître R.-J. WEISSENBACH, avec LE BARON et BROCARD. Une série de précautions trop négligées par les médecins permettra d'éviter ce fâcheux contretemps qui doit rappeler à tous que la pratique des injections intramusculaires ne devrait pas être confiée à des mains inexpertes et non médicales.

LAFOURCADE, enfin, étudie en détail *les stomatites médicamenteuses*, obstacle souvent infranchissable auquel se heurtent les traitements par le bismuth et le mercure. Comme ces sujets sont également dans bien des cas des arséno-intolérants, ainsi je l'ai rappelé avec R.-J. WEISSENBACH, leur traitement devient un véritable problème. Les soins préventifs de la bouche et des dents prémuniront certains malades contre les stomatites microbiennes qui se développent à la faveur du tartre et de la pyorrhée. Mais que faire contre certaines stomatites *précoces*, intenses, subites qui sont elles aussi sans doute des faits d'intolérance? LAFOURCADE rappelle les bons résultats obtenus par MILIAN dans des stomatites mercurielles graves grâce à l'usage *per os* du méthylène-sulfoxylate de soude, et préconise, avec LEBOURG les injections intraveineuses de cyanure de mercure, pour guérir la stomatite bismuthique.

L'ICTÈRE CATARRHAL DE LA CHIMIOTHÉRAPIE

PAR

A. TZANCK ET AL. NEGREANU

Les ictères de la chimiothérapie ont donné lieu dans ces vingt dernières années à des discussions pathogéniques nombreuses et passionnées. Il s'en faut d'ailleurs que l'accord soit complet de nos jours à leur sujet. Cependant, avec le recul du temps, il n'est peut-être pas impossible de distinguer un certain nombre de faits qui peuvent être considérés comme acquis, et d'autres sur lesquels le doute reste légitime.

I

Ce qui est acquis, c'est que **l'ictère de la chimiothérapie ne se distingue en rien le plus souvent d'un ictère catarrhal tel qu'on l'observe en dehors de toute médication** (1).

Cette notion essentielle permet d'éliminer un certain nombre d'interprétations pathogéniques qui concernent en réalité des faits d'exception, à savoir :

— l'origine toxique des ictères chimiothérapiques;

— l'origine syphilitique de ces mêmes ictères.

En effet, *l'ictère catarrhal de la chimiothérapie n'est pas un ictère toxique*. L'hypothèse d'une intoxication médicamenteuse fut la première invoquée, aussi bien pour les ictères que pour les autres accidents de la chimiothérapie, d'ailleurs. On avait apporté à l'appui de cette hypothèse un certain nombre d'arguments : c'est d'une part, l'affinité de certains composés arsenicaux (ou même mercuriels et bismuthiques) pour la cellule hépatique ainsi qu'il résultait d'après les examens histologiques; c'est d'autre part, la fréquence plus grande de ces ictères, au cours de certaines séries médicamenteuses (on incriminait ainsi le pouvoir toxique de certaines impuretés du sol-

(1) Nous reviendrons ailleurs sur un type particulier d'ictère précoce qui mérite d'être individualisé et qui s'oppose point par point à l'ictère catarrhal, par son évolution, par son pronostic et par les circonstances de son apparition. Cet ictère « médiat » de la chimiothérapie comporte, pour nous, une signification qui lui est propre.

vant). Enfin, pour expliquer la fréquence des ictères survenant pour des doses peu importantes, on incriminait une tare hépatique antérieure qui entraînerait un abaissement du seuil d'intoxication.

Mais chacun des arguments soulève un certain nombre d'objections.

Nous rappellerons qu'expérimentalement, l'animal supporte facilement des doses de produits comparativement 20 fois plus fortes que les doses utilisées en thérapeutique courante. La date d'apparition de l'ictère ne cadre pas avec ce que l'on sait à propos des ictères toxiques; en effet, dans un grand nombre de cas, les ictères de la chimiothérapie surviennent deux à trois mois après la fin du traitement, alors qu'habituellement, au cours d'intoxications, les accidents sont beaucoup plus précoces. L'apparition de l'ictère pour des doses infra-toxiques constitue également une objection importante. On a vu, chez certains malades, survenir un ictère lors de la première injection, alors que d'autres malades supportent sans accidents des doses plus élevées et des séries rapprochées du même produit. Inversement, il n'existe pas de médicaments antisyphilitiques capables, à des doses thérapeutiques, de déclencher, à coup sûr, un ictère. On ne peut guère admettre, dans tous les cas, une tare hépatique antérieure entraînant un abaissement du seuil d'intoxication. En effet, dans une statistique que l'un de nous a fait avec Bensaude et M. Cachin (1), on a trouvé 515 ictères survenus chez des sujets de moins de 30 ans et 278 seulement chez des sujets au-dessus de cet âge.

La plus grande fréquence de l'ictère au cours de certaines séries ne semble pas non plus un argument convaincant en faveur de l'intoxication. Tout au plus, implique-t-elle la notion de nocivité que l'on doit distinguer de l'intoxication.

Enfin, dernier argument et peut-être le plus important : la possibilité de reprendre ultérieurement le traitement sans jamais reproduire l'ictère. En conclusion, nous pouvons dire que si certains ictères chimiothérapiques sont réellement de nature toxique, ces cas sont rares, et pour pouvoir en affirmer l'existence, il faut exiger un certain nombre de critères : apparition immédiate après un traitement particulièrement intense; coexistence d'autres signes d'intoxication; impossibilité de poursuivre le traitement.

Mais en pratique, ces conditions se trouvent rarement réunies, et l'ictère peut survenir aussi bien pour des doses minimes

que pour des doses fortes; souvent, il se manifeste alors que le traitement a été interrompu depuis plus d'un mois. Aussi, l'élément toxique n'intervient pour ainsi dire jamais d'une façon isolée, puisqu'on peut presque toujours reprendre les injections du même produit, sans jamais reproduire l'ictère.

***

L'ictère de la chimiothérapie n'est que très rarement un ictère syphilitique. — Cet ictère syphilitique précoce peut se présenter dans deux circonstances bien définies; il peut s'agir en effet :

— soit d'une réaction d'Herxheimer;
— soit d'une hépato-récidive.

a) *L'ictère à type de réaction d'Herxheimer* est exceptionnel. En effet, la réaction d'Herxheimer, qu'elle siège à la peau ou ailleurs, a pour caractères : de survenir dès les premières piqûres, en pleine syphilis secondaire avec sérologie fortement positive; d'être un accident transitoire durant à peine 2-3 jours; de permettre la poursuite immédiate du traitement. Les ictères qui surviennent dans de pareilles conditions sont exceptionnels. Dans la statistique citée plus haut, on les a trouvés dans deux cas seulement, dans des circonstances en tous points comparables à celles d'une réaction d'Herxheimer cutanée.

b) *L'hépato-récidive* est également une éventualité exceptionnelle.

Pour être en droit de l'invoquer, il faut que soient réunies un certain nombre de conditions bien précises : une syphilis secondaire ou tertiaire avec sérologie fortement positive ; un traitement qui a pu négativer les réactions sérologiques, mais qu'on arrête après quelques piqûres; l'apparition tardive d'un ictère au bout de plusieurs semaines, coïncidant avec un Wassermann positif; ce sont les circonstances mêmes dans lesquelles on a vu réapparaître soit une neuro-récidive, soit des manifestations cutanéo-muqueuses (chancre redux). L'hépato-récidive (de même que la neuro-récidive) a actuellement un intérêt presque historique; en effet, si elle pouvait être fréquente au début de l'arsénothérapie, lors des traitements brutaux, mais insuffisants, elle est extrêmement rare aujourd'hui et peut être évitée par un traitement correct. Dans la statistique précitée, on l'a trouvée dans 1 % des cas.

En résumé, nous pouvons dire que parmi les ictères chimiothérapiques, un très petit nombre reconnaît une origine uniquement toxique (et là encore, nous avons vu que l'intoxication n'était qu'un des facteurs déterminants); un nombre infime est de nature syphilitique.



II

Ce point essentiel une fois admis, une seconde question se pose : **Mais cet ictère catarrhal lui-même, de quelle nature est-il ?**

Il y a peu d'années encore, la question ne se posait pour ainsi dire point. Pour la plupart des auteurs, les deux termes d'ictère catarrhal et d'ictère infectieux étaient pour ainsi dire synonymes.

C'est ainsi qu'un certain nombre d'auteurs, se refusant à admettre la nature toxique ou la nature syphilitique de la majorité des ictères de la chimiothérapie, s'accordaient à voir dans cette complication une hépatite infectieuse suscitée par la médication.

C'est l'interprétation proposée par Chevallier et Paillard, Sézary (2), Brulé, etc., qui, considérant l'ictère de la chimiothérapie comme un ictère catarrhal banal, y cherchent un germe infectieux quelconque, réveillé par le traitement. Cette interprétation, qui est en somme l'application de la notion du biotropisme aux ictères de la chimiothérapie, a pour elle un certain nombre d'arguments, à savoir : l'identité de symptomatologie entre l'ictère chimiothérapique et l'ictère catarrhal banal; le parallélisme de fréquence entre ces deux types d'ictère; la possibilité de continuer le traitement sans incidents.

Nous ne voudrions pas reprendre ici la discussion de cette hypothèse; l'un de nous a exposé ailleurs les arguments qui plaideraient contre la nature biotropique de certaines manifestations cutanées de la chimiothérapie. Rappelons simplement que l'érythème du 10e jour (qui est l'homologue cutané de l'ictère chimiothérapique) et qui, pour Milian, serait une scarlatine ou une rougeole vraie, ne nous semble guère devoir être considéré comme tel. En effet, nous ne pouvons admettre une même durée d'incubation pour ces deux maladies, leur coexistence, l'absence de contagion et de complications.

Ainsi les ictères infectieux de la chimiothérapie seraient également exceptionnels; aussi exceptionnels que leurs homo-

logues d'ordre cutané, à savoir : herpès, zona, ou furoncles exaltés par le traitement.

S'il est facile de se mettre d'accord en constatant, comme nous l'avons dit plus haut, que la très grande majorité des ictères de la chimiothérapie peuvent être considérés comme des ictères catarrhaux ne se distinguant guère de ceux observés en dehors de toute médication, la nature infectieuse de pareils ictères est-elle véritablement établie sans conteste?

On s'est efforcé pendant longtemps de dépister, derrière l'ictère catarrhal, l'élément microbien qui intervenait. On cherchait dans le sérum des sujets atteints d'ictère des agglutinines contre les bacilles typhiques et paratyphiques. On arrivait même à considérer l'ictère catarrhal comme relevant, dans l'immense majorité des cas, d'une infection typhique ou paratyphique. Widal et Lemierre isolèrent un paracolibacille; Netter et Ribadeau-Dumas un bacille paratyphique. Certains microbes furent également trouvés dans le sang des ictériques; le tétragène, le staphylocoque ont également été invoqués. C'est cette conception d'une origine infectieuse de l'ictère catarrhal qui amena d'ailleurs à considérer l'ictère chimiothérapique comme relevant également d'un germe microbien.

La découverte de la spirochétose ictéro-hémorragique est venue renforcer la conception de la nature infectieuse des ictères catarrhaux, car elle peut parfaitement réaliser ce type d'ictère. Cependant le germe infectieux est en pareil cas aisément mis en évidence, et il n'a guère été retrouvé dans les ictères de la chimiothérapie.

Ce qui prouve d'ailleurs que la traduction clinique des hépatites peut être la même pour des états très différents et montre que l'inflammation au niveau du foie peut donner lieu à un même syndrome, quelle que soit la cause de cette inflammation. Mais les deux termes d'inflammation et d'infection ne sont pas nécessairement synonymes. L'ictère catarrhal est bien inflammatoire, mais il n'est pas démontré qu'il soit infectieux.

Un certain nombre de constatations devaient s'accumuler et donner corps à une conception réactionnelle de l'ictère catarrhal.

Dès 1921, Flandin et Pierre Vallery-Radot publient le cas d'un homme de 35 ans ayant reçu trois ans auparavant une injection de sérum antitétanique et qui à l'occasion d'un trai-

tement antiméningococcique fit un ictère accompagné d'urticaire généralisée.

En 1921, PARTURIER avait déjà proposé une interprétation « anaphylactique » de la colique hépatique.

En 1925, MARCOU MUTZNER (4) invoquait le rôle d'une sensibilisation dans le déclenchement des lésions d'hépatite et dans l'apparition de la rétention biliaire.

En 1928, l'un de nous (5) a proposé de considérer ces ictères chimiothérapiques comme des réactions d'intolérance hépatique. Cette opinion a été reprise par GATÉ (6) et son école sous le nom d'allergie hépatique.

Enfin en 1931, EPPINGER (7) insiste sur l'importance des manifestations urticariennes au cours de l'ictère et tout récemment, CAROLI et FERROIR (8) publient un cas d'ictère associé à une urticaire tenace et signalent un autre cas d'ictère associé à une érythrodermie œdémateuse généralisée.

Ainsi donc, un certain nombre de faits plaident de nos jours en faveur d'une conception non infectieuse de l'ictère catarrhal. Ce dernier peut, dans certains cas au moins, être considéré comme un ictère réactionnel : il est souvent associé à des manifestations cutanées, notamment à l'urticaire, témoin d'une réaction d'intolérance; souvent, il est précédé de manifestations articulaires qui ont la même signification. Cet ictère disparaît le plus souvent sans laisser la moindre trace; il est indépendant de toute tare hépatique antérieure, et ce dernier caractère souligne la différence absolue entre les deux notions d'intolérance et d'insuffisance.

Cette même interprétation nous semble devoir être appliquée aux ictères de la chimiothérapie qui sont, comme nous l'avons déjà indiqué, des ictères catarrhaux banaux déclenchés par le traitement.

***

En définitive, le problème des ictères de la chimiothérapie nous apparaît à la fois simplifié et déplacé. Le problème a été *simplifié* par le fait qu'on a reconnu comme exceptionnelles un certain nombre d'éventualités qui étaient considérées comme fréquentes autrefois. Il n'y a plus lieu de discuter si les ictères sont uniquement toxiques, puisque nul ne saurait nier la part qui revient en propre à la substance nocive; en effet, ces ictères, fréquents avec certains agents cliniques, sont exceptionnels avec d'autres. De même, on ne saurait rappor-

ter tous ces ictères à la syphilis, car d'une part, ils peuvent survenir au cours d'un traitement chimiothérapique chez des sujets non syphilitiques, et d'autre part, ils peuvent également se voir au cours d'un traitement régulier et dans des conditions dans lesquelles on n'observe jamais ni chancre redux, ni neuro-récidive dont un pareil ictère serait l'équivalent hépatique.

Comme nous l'avons montré ailleurs, l'éventualité d'une réaction d'Herxheimer ou d'une hépato-récidive n'est pas exceptionnelle, mais de tels faits ne correspondent qu'à l'infime minorité des cas d'ictère observés.

Le problème a été *déplacé*, car il permet de discuter la nature de l'ictère catarrhal lui-même.

Si on admet que l'ictère catarrhal est toujours de nature infectieuse, il en découle que la grande majorité des ictères de la chimiothérapie sont, eux aussi, de nature infectieuse, comme l'ont soutenu Chevallier et Paillard, Sézary, Brulé, etc.

Mais l'ictère catarrhal peut comporter la signification d'une réaction d'intolérance individuelle comparable à une poussée d'urticaire, une érythrodermie, un rhumatisme chimiothérapique. Comme nous l'avons déjà signalé, les travaux de Eppinger et Hess, de Caroli et Ferroir viennent confirmer l'opinion que l'un de nous avait soutenu depuis 1928.

***

Telles sont les deux opinions aujourd'hui en présence. Elles débordent le problème des ictères de la chimiothérapie et posent celui de la pathogénie de l'ictère catarrhal lui-même. Mais le cas spécial de l'ictère chimiothérapique est d'un intérêt tout particulier pour la solution de ce problème plus général.

En effet, les ictères ne constituent pas la seule des complications qu'on puisse observer au cours de la chimiothérapie; il en est d'autres (érythrodermie, purpura, urticaire) qui eux aussi s'observent dans les mêmes conditions et posent des problèmes analogues. Et leur solution peut éclaircir la question des ictères d'autant que ces complications coïncident ou se succèdent souvent chez un même sujet. C'est ainsi que dans la statistique précitée, l'un de nous a pu observer les coïncidences suivantes : sur 252 cas d'ictère, on a trouvé accompagnant l'ictère :

Manifestations cutanées diverses	62 cas.
Urticaire ou œdème de Quincke	36 cas
Crises nitritoïdes	24 cas.
Arthralgies	79 cas.
Albuminurie	21 cas.

Ces coïncidences constituent une preuve de plus pour l'identité de nature entre l'ictère chimiothérapique et l'ictère catarrhal.

Ainsi, par un singulier balancement, alors que la doctrine d'une nature infectieuse de l'ictère catarrhal imposait la conception de la nature infectieuse des ictères de la chimiothérapie — aujourd'hui, en raison de l'identité de ces 2 types d'ictère, c'est la doctrine d'une réaction d'intolérance individuelle acceptée de plus en plus par les auteurs qui renforce la notion de la nature réactionnelle possible de l'ictère catarrhal, même en dehors de toute chimiothérapie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Tzanck, Bensaude, Cachin : Les ictères de la chimiothérapie antisyphilitique. *Presse médicale*, 1935, n° 69.
2. Sézary : *Soc. de Dermatologie*, 13 déc. 1928.
3. Flandin et Pierre Vallery-Radot : *Soc. méd. des Hôp. Paris*, 1921.
4. Marcou Mutzner : Essai pathogénique sur l'ictère catarrhal. *Presse Méd.*, 1925, p. 1286.
5. Tzanck : *Soc. de Dermatologie*, 13 déc. 1928.
6. Gate : Thèse de Masson.
7. Eppinger, : *Klin Wochenschrift*, 11 Aug. 1934.
8. Caroli et Ferroir : Urticaire et ictère catarrhal, *Soc. méd. Hôp. Paris*, 1935, p. 604.

LES ÉRYTHÈMES DES ARSÉNOBENZOLS

PAR

GEORGES GARNIER

Ancien Chef de clinique à la Faculté de Médecine,
Assistant de consultation à l'hôpital Saint-Louis.

Bien qu'ils aient été signalés depuis le début de l'emploi du salvarsan, les érythèmes des arsénobenzols sont encore trop souvent méconnus ou mal interprétés. Pourtant d'innombrables articles ou publications leur ont été consacrés.

Malheureusement on a mélangé, confondu comme à plaisir tous les types d'éruption, si bien que souvent, le praticien se trouve désemparé lorsqu'une éruption survient au cours d'un traitement arsénobenzolique.

Pourtant si l'on s'attache à observer minutieusement et impartialement les faits, en dehors de toute hypothèse pathogénique, on s'aperçoit comme l'a montré depuis longtemps mon maître MILIAN, qu'il y a deux groupes bien différents d'érythèmes des arsénobenzols :

1° les uns, *précoces*, apparaissant en moyenne 9 jours après la première injection de 914 :

érythèmes du 9e jour de Milian, dont le tableau clinique se rapproche de celui des fièvres éruptives banales, rougeole, scarlatine, rubéole;

2° les autres, *tardifs*, survenant vers la fin de la série de 914, de type éruptif uniforme, c'est l'*érythrodermie œdémato-vésiculeuse* (MILIAN).

Cette distinction n'a pas seulement un intérêt dogmatique, mais elle comporte une conséquence thérapeutique de la plus grande importance :

On peut reprendre la médication arsénobenzolique chez les sujets ayant eu un érythème du 9e jour.

Il faut s'abstenir pour toujours de toute thérapeutique arsenicale chez ceux qui ont eu une érythrodermie.

Nous étudierons exclusivement dans cet article l'érythrodermie arsénobenzolique. C'est elle en effet qui constitue le type éruptif le plus sérieux, celui qu'il importe de bien connaître pour savoir le dépister précocement, le traiter dès le début, voire même l'empêcher d'évoluer lorsque des signes prémonitoires en font redouter l'apparition.

Nous nous limiterons volontairement à l'étude *clinique* de l'érythrodermie, renvoyant le lecteur pour les multiples problèmes que soulèvent les érythèmes des arsénobenzols à notre thèse de doctorat (1).

Cependant nous signalerons les renseignements intéressants que peuvent donner les *tests cutanés* au cours des érythèmes des arsénobenzols. Longuement étudiés dans notre travail de 1929 et dans diverses publications ultérieures, ils viennent d'être repris récemment par un certain nombre d'auteurs qui en ont montré la constance et l'importance.



Fréquence de l'érythrodermie. — Elle est difficile à apprécier, car nombre d'auteurs, dans leurs travaux, classent les éruptions sous le nom très vague de « dermatites ».

Hanck donne comme pourcentage 1 érythrodermie sur 2.000 injections; Meirowsky 1 sur 16.000 injections.

En tout cas, ce qui est certain c'est la rareté relative de l'érythrodermie par rapport à la fréquence dix fois plus forte de l'érythème du neuvième jour (Garnier).

Comme pour les autres éruptions et comme pour tous les accidents des arsénobenzols, les érythrodermies peuvent survenir au cours de l'emploi de tous les composés arsenicaux trivalents ou pentavalents. C'est assez dire que, là encore, la voie d'introduction ne jouera pas un grand rôle, puisque ces accidents peuvent survenir aussi bien après l'ingestion de tréparsol, qu'après l'injection intramusculaire ou sous-cutanée de sulfarsénol ou d'acétylarsan. Si l'érythrodermie est plus fréquente après l'injection de 914, cela tient surtout à ce que ce composé est de beaucoup le plus employé.

Date d'apparition. — C'est un accident *tardif*, survenant dans la règle à la fin d'une série d'arsénobenzol, soit après

(1) Georges Garnier : Les érythèmes des arsénobenzols. *Thèse Paris*, 1929. Jouve, éditeur, Paris.

cinq à dix injections. C'est donc généralement lorsqu'on atteint les doses de 75 ou de 90 centigrammes de 914, et souvent après plusieurs injections faites à ces doses que commence l'érythrodermie.

Pour Gjessing sur 20 cas d'érythrodermie, 12 fois l'éruption est apparue entre la sixième et la douzième injection.

Le plus souvent c'est après la dose de 90 que débute l'éruption (Garnier) c'est-à-dire après la cinquième ou la sixième piqûre. D'autres fois quelques jours après la dernière injection de la série. En moyenne il s'est écoulé de trois à six semaines depuis le début du traitement.

Par contre en ce qui concerne les *récidives* d'érythrodermie chez des sujets antérieurement atteints le début se fait toujours dès la reprise du traitement, c'est-à-dire à la première injection nouvelle d'un arsénobenzol quel qu'il soit et si faible que soit la dose employée.

Symptomatologie. — Début. — Les prodromes. — Jamais l'érythrodermie ne s'annonce à grand fracas, jamais on ne constate des signes généraux aussi violents que ceux qui marquent le début des « érythèmes du neuvième jour ».

Par contre, certains symptômes prémonitoires pourront annoncer l'imminence de l'érythrodermie et constituer de véritables *signes d'alarme.*

Ces symptômes prodromiques sont : le *prurit*, l'*œdème*, l'*érythème localisé.*

Le *prurit* est un signe prémonitoire de la plus grande valeur. Malheureusement, s'il est fréquent, il peut manquer quelquefois et nous avons observé tout dernièrement un malade qui fit une érythrodermie vésiculo-œdémateuse mortelle et qui n'avait jamais présenté de prurit avant l'apparition de l'éruption. Quand il existe, c'est soit un prurit *généralisé* qui attire l'attention du malade et doit alors éveiller la prudence du médecin, soit un prurit *localisé*, notamment aux avant-bras, aux plis du coude, parfois aux pieds.

Le prurit est donc un signe important lorsqu'il apparaît au cours d'un traitement arsénobenzolique, et il commande la prudence dès qu'on aura éliminé les causes banales qui pourraient en être responsables.

L'*œdème* peut également être un signe d'alarme, qu'il s'agisse soit d'œdème des paupières, qui deviennent bouffies, gonflées, dans les jours qui suivent l'injection, soit d'œdème malléolaire,

ou encore, comme dans l'observation de DEGORCE, d'œdème des mains et des pieds.

Fait à retenir, ces œdèmes sont habituellement éphémères, ils durent un jour ou deux, parfois moins.

L'*érythème localisé* est habituellement le début de l'érythrodermie elle-même, il s'accompagne ou non de prurit et d'œdème. Parfois cet érythème a été transitoire : apparu après une injection de 0 gr. 75 de 914 par exemple, il a disparu lorsque le malade revient faire faire l'injection suivante. Dans d'autres cas au contraire, ces « rougeurs » que présente le patient ne sont que le stade initial de l'érythrodermie qui va se généraliser. Il s'agit alors, le plus souvent, de placards d'érythème d'aspect plutôt scarlatiniforme, mais avec des intervalles de peau saine, apparaissant sur les avant-bras (face postérieure) ou sur les cuisses, à la nuque, aux plis du coude, aux plis de l'aine. Souvent, dès le début, le patient accuse en même temps du prurit.

Mais, fait important sur lequel nous tenons à insister, jamais nous n'avons vu cet érythème prémonitoire se présenter sous l'aspect d'un érythème du neuvième jour accompagné de ses signes infectieux habituels. Jamais nous n'avons vu de fait de passage de l'un à l'autre type, de l'érythème biotropique à l'érythème toxique. Nous pensons que si le fait peut se produire, il s'agit alors vraisemblablement d'une coïncidence de deux accidents d'origine différente.

Prurit, *œdème*, *érythème localisé* sont les trois symptômes qui peuvent marquer le début de l'érythrodermie, soit qu'ils soient réunis chez un même sujet, soit que l'un d'entre eux seulement ait précédé l'apparition de l'éruption.

Mais, de tous les symptômes, c'est l'érythème qui est le plus constant et, dans la règle, la rougeur (habituellement scarlatiniforme), localisée aux avant-bras et aux cuisses, se généralise rapidement. L'érythrodermie est d'abord *segmentaire*, puis s'étend à tout le corps.

Période d'état. — Quels que soient les symptômes qui aient marqué l'imminence de l'érythrodermie ou son début même, très rapidement elle arrive à sa période d'état d'érythème généralisé. Cette généralisation se fait plus ou moins rapidement, soit en quelques heures, soit plus souvent en deux ou trois jours. Elle est parfois activée par une nouvelle injection intempestive de 914 faite alors que l'érythrodermie débutait déjà.

Cet érythème va s'accompagner dans la règle d'un certain nombre de symptômes dont la coexistence va imprimer à l'éruption un aspect clinique particulier : ce sont : la *vésiculation*, l'*œdème*, la *desquamation.*

Parmi ceux-ci deux surtout dominent le tableau clinique à cette période : la *vésiculation*, l'*œdème généralisé*, d'où le nom que notre maître Milian a donné à cette variété la plus fréquente, d'*érythrodermie vésiculo-œdémateuse*, et dont il a individualisé le type clinique.

Forme vésiculo-œdémateuse. — Le malade est rouge des pieds à la tête. Cet érythème, d'abord rose pâle, devient souvent d'un rouge assez vif, scarlatiniforme. La pression de la main (qui montre en même temps l'existence d'une hyperthermie locale manifeste) efface en partie la rougeur et donne à la peau un aspect jaunâtre un peu *ecchymotique* (Milian).

Mais deux autres particularités attirent d'emblée l'attention : d'une part l'existence d'un œdème généralisé souvent considérable, d'autre part la présence sur le fond érythémateux d'éléments papulo-vésiculeux plus ou moins nombreux.

L'*œdème* est souvent tellement intense qu'il rend le malade méconnaissable : infiltrant le derme de tous les téguments, il donne au patient l'aspect d'un bonhomme de baudruche gonflé d'air (L. Ramond).

A la face, les paupières gonflées masquant la fente palpébrale, l'œdème des lèvres gênant la parole, les oreilles tendues, luisantes, réalisent un véritable aspect de magot chinois.

Les membres sont cylindroïdes, sans aucune saillie ni méplats apparents. La tension des téguments œdématisés gêne la flexion des divers segments articulaires, notamment des doigts qui sont arrondis, boudinés.

Cet œdème, surtout dermique, est dur, élastique, il ne garde pas le godet. Notons qu'il n'y a pas habituellement d'œdème viscéral.

Quand on palpe la peau, on s'aperçoit qu'il est impossible de la plisser sur les plans sous-jacents, mais surtout on remarque que l'épiderme présente un état mamelonné, grenu (une véritable peau de crapaud, disait un de nos malades), qui est dû à l'existence de vésicules profondes. Ces éléments vésiculeux se voient surtout aux extrémités où ils donnent un aspect dysidrosiforme aux mains et aux pieds, mais aussi sur le cou, sur les avant-bras, parfois les cuisses.

Ces vésicules peuvent se rompre et provoquer le *suintement* si fréquent dans l'évolution de l'érythrodermie.

Ce suintement sera encore plus abondant au moment où l'épiderme surdistendu va se rompre, se fissurer, mettant à nu le derme rouge et spongieux.

La sérosité dermique va se concréter en croûtes jaunâtres, mélicériques, confluant souvent en véritables placards eczématiformes de la face, du cou, des membres.

Parfois presque tout le corps suinte abondamment, inondant le linge et les draps du malade, lui donnant une odeur fade, butyrique. Avec une facilité remarquable, si l'on n'y prend garde, l'infection peut se surajouter, réalisant un aspect impétigineux, ou des collections suppurées, notamment des glandes sudoripares axillaires.

Bientôt (vers le dixième ou douzième jour) commence la *desquamation*. L'épiderme se fissure en de multiples places, laissant apparaître le derme rouge, suintant, saignant. Rapidement de nouvelles fissures délimitent des squames de taille variable, parfois simplement furfuracées, d'autres fois plus épaisses, en véritables lamelles.

Dans certains cas, l'épiderme s'élimine en véritables lanières cutanées, en doigts de gant aux mains, en semelles épaisses aux pieds. Cette desquamation, souvent très abondante, remplit véritablement le lit du malade.

Dans les formes graves, l'aspect du patient est effroyable : déformé par l'œdème qui l'infiltre, il est couvert de placards jaune noirâtre dus à la sérosité abondante et mêlée de sang qui s'est concrétée surtout à la figure, autour des orifices naturels. Les yeux à demi fermés par l'œdème sont souvent atteints de conjonctivite purulente qui colle les paupières. Les lèvres sont gonflées, couvertes de fissures, de rhagades surtout commissurales, rendant très douloureux, voire même impossible, tout mouvement d'ouverture de la bouche.

En proie à un prurit parfois tenace qui lui ôte tout sommeil, l'infiltration et la fissuration des téguments gênant chacun de ses mouvements, sujet à une frilosité excessive, dégageant une odeur fade, repoussante, le malade atteint d'érythrodermie est vraiment dans une situation lamentable.

Les *signes généraux*, qui existent toujours dans ces formes intenses, consistent surtout en une élévation de la température. La *fièvre* d'abord modérée, s'élève en quelques jours à 38°, 39 et même 40°. Elle prend alors le plus souvent un type

oscillant à rémission matinale, évoluant dans une journée entre 38 et 40°; plus rarement elle reste en plateau après quelques oscillations ascendantes, réalisant alors un type pseudo-typhique.

Le pouls est rapide, légèrement hypotendu, parallèle à la température.

Souvent il existe également des signes digestifs : la langue est rouge, sèche, fissurée, douloureuse, et toute la muqueuse buccale peut être rouge et enflammée. En même temps, il peut y avoir également des vomissements alimentaires ou bilieux, de la diarrhée parfois intense.

Les *urines* sont rares, atteignant 500 à 600 grammes, parfois moins, si l'on n'institue pas précocement une médication diurétique.

Fait très important, les urines ne contiennent pas d'albumine.

Par contre, ces urines sont pauvres en chlorure, il y a même parfois une véritable rétention chlorurée.

Le poids. — Mais la courbe du poids est également très importante, elle renseigne même d'une façon plus précise encore sur l'évolution de l'œdème.

Ces augmentations de poids peuvent être considérables, gagnant 1 kilogramme par jour, faisant des différences de 10 kg. au cours de l'évolution du syndrome.

Le poids, qui augmente régulièrement au début et pendant huit à dix jours, va commencer à diminuer progressivement sous l'influence de la médication, au fur et à mesure de l'amélioration.

Oligurie, œdème, augmentation de poids, trilogie caractéristique et interdépendante, mise en évidence pour la première fois par Milian et qui caractérise pour lui en l'absence constante de troubles rénaux, la paralysie vasomotrice.

Evolution. — Lorsque le traitement a été appliqué de façon précoce, on voit tous les signes s'améliorer : la diurèse augmente rapidement et il y a généralement une véritable crise urinaire à 4, 5, 6 litres ou même plus. Le poids s'abaisse graduellement, et proportionnellement à la diurèse, mais souvent avec un certain retard sur elle.

La température tombe plus lentement encore, et il existe souvent encore de la fièvre, alors que la diurèse est bonne et que le poids diminue.

L'œdème et le suintement disparaissent rapidement. A ce moment, la peau, qui avait été distendue par la sérosité dermique et sous-cutanée, se trouve être trop lâche, elle fait des plis, des bourrelets, surtout nets à la face dorsale des articulations des coudes, des genoux.

La desquamation se poursuit de plus en plus abondante, mettant à nu un derme rouge violacé qui s'épidermise lentement. Mais les téguments restent encore longtemps facilement irritables, sujets à des suppurations variées : impétigo, furoncles, hydrosadénites.

Ultérieurement, l'épidermisation va souvent dépasser le but, aboutissant à l'*hyperkératose*, à la *kératodermie.*

L'*évolution* de l'érythrodermie vésiculo-œdémateuse de forme grave dure environ six semaines à deux mois, trois semaines à un mois seulement dans les formes moins intenses et traitées précocement. Dans certains cas, elle peut se prolonger trois, quatre mois et même plus, mais il y a eu alors, en général, une amélioration suivie de rechutes successives.

Le plus souvent l'érythrodermie se termine par la guérison; cependant la mort peut survenir : 6 fois sur 38 cas, dans les observations réunies par Boutelier, 5 fois sur 17 dans celles de Meirowsky, une fois seulement sur 22 cas que nous avons observés personnellement. Hanck donne une proportion voisine de la nôtre avec une mort sur 15 cas.

Complications. — L'issue fatale est généralement due à une complication relevant de l'*infection*, soit infection générale, septicémie streptococcique emportant le malade au milieu de signes infectieux graves (hyperthermie, diarrhée, coma); soit infection localisée le plus souvent à l'appareil respiratoire, réalisant alors une broncho-pneumonie dont les signes disparaissent au milieu des signes généraux intenses.

Parfois la mort survient au milieu d'un tableau d'intoxication arsenicale suraiguë où à l'érythrodermie se joignent le purpura, ou l'ictère grave, comme dans l'observation de Merklen, Pautrier et Wolf.

Enfin, dans certains cas de formes prolongées, le malade meurt dans le marasme, en proie à des escarres, à une diarrhée intense, un amaigrissement considérable.

Pronostic. — Le pronostic se fera surtout sur l'étude des courbes de la fièvre, des urines, du poids. Lorsque le poids diminue et que les urines augmentent alors que la température

commence lentement sa défervescence et que tous les signes généraux rétrocèdent, le pronostic est bon.

Si, au contraire, le poids s'abaisse rapidement alors que que les urines restent rares, que la température reste élevée, l'état général mauvais, il faut redouter l'apparition d'une complication infectieuse, soit broncho-pneumonie, soit septicémie.

On voit donc toute l'importance qu'il y a à suivre régulièrement l'évolution de ces trois facteurs : fièvre, urines, poids, qui permettront de régler le pronostic.

Formes cliniques. — Nous avons envisagé surtout jusqu'ici la forme intense, grave, *vésiculo-œdémateuse*, abandonnée à elle-même.

Lorsque l'érythrodermie est soignée énergiquement dès le début, on peut éviter l'évolution vers la vésiculation, le suintement et l'eczématisation et l'on a alors la forme *érythémato-œdémateuse.*

Sous l'influence de la théobromine, l'œdème disparaît, la sérosité diminue rapidement. L'érythrodermie évolue alors vers la desquamation lamelleuse abondante et vers la parakératose.

Formes à début anormal. — Elles sont de plusieurs types.

Exceptionnellement, l'érythrodermie peut survenir au début de la cure arsénobenzolique, comme dans l'observation de Grön, ou dans le cas plus récent de Reith-Fraser.

Dans d'autres cas, la date d'apparition est normale (vers la fin d'une série), mais ne s'annonce par aucun signe prémonitoire. Le prurit, si précieux comme signe avant-coureur, peut faire totalement défaut, et l'érythrodermie éclate brusquement.

D'autres fois au contraire, et ces cas présentent un intérêt tout particulier, l'érythrodermie survient après une phase trompeuse d'éruption ressemblant au *lichen plan.*

Récidives. — Lorsque le malade est entré en convalescence, il n'est pas à l'abri d'autres complications et surtout des récidives, récidives spontanées ou provoquées.

1° Spontanées. — Tantôt sans cause appréciable on voit reparaître le prurit, parfois un léger œdème fugace des paupières en même temps que la peau rougit, se fendille, desquame à nouveau et que le derme suinte, donnant lieu à des éruptions localisées de type eczématiforme. Ces récidives, toujours moins graves que la première atteinte, mais pouvant survenir plu-

sieurs mois après elle, ne vont durer alors que quelques jours, parfois deux ou trois semaines.

2° **Provoquées.** — Dans d'autres cas, le malade est guéri de son érythrodermie depuis déjà longtemps, plusieurs mois, parfois même plusieurs années lorsque, au cours d'une reprise de traitement par l'arsénobenzol, il voit survenir une récidive d'érythrodermie plus ou moins grave. Tantôt c'est parce que le médecin ignore l'existence d'une érythrodermie antérieure dont le malade a perdu le souvenir ou qu'il oublie de signaler, qu'il refait au patient une injection d'un arsénobenzol quelconque; tantôt, le médecin, prévenu, pense pouvoir se mettre à l'abri d'une récidive en recourant à une préparation arsenicale de réputation anodine injectée par voie sous-cutanée ou même administrée par la bouche. C'est là une erreur complète, et la suite des événements dans ce cas vient le démontrer rapidement. Très vite, en effet, le plus souvent dans les heures qui suivent l'absorption de l'arsénobenzol, le malade présente, avec ou sans autres signes d'intolérance, un érythème soit localisé, soit généralisé d'emblée, s'accompagnant ou non d'œdème.

Si la dose a été faible, tout peut s'arranger en quelques jours après une alerte parfois vive; d'autres fois au contraire et même avec une faible dose, on assiste à une véritable rechute, habituellement moins sévère cependant que l'érythrodermie initiale.

Diagnostic. — Dès la période prodromique il faudra savoir reconnaître les signes d'alarme qui peuvent annoncer l'imminence d'une érythrodermie. C'est surtout le *prurit* qu'on devra rapporter à sa véritable cause après avoir éliminé les autres origines et notamment les prurits parasitaires de la gale ou de la phtiriase.

L'*érythème* du début, habituellement segmentaire, ne sera pas confondu avec une éruption d'eczéma qui s'accompagne de papulo-vésicules mais n'a pas la rougeur déjà vive de l'érythrodermie.

Quand l'érythème est généralisé, le diagnostic pourra être à faire avec l'*érythème scarlatiniforme biotropique du neuvième jour*. Mais, comme nous l'avons déjà dit, il est absolument exceptionnel de voir l'érythrodermie survenir à cette date si proche du début du traitement. Jamais elle ne s'accompagnera du syndrome infectieux brutal qui marque l'invasion de l'éry-

thème scarlatiniforme du neuvième jour. Le début de l'érythrodermie est le plus souvent progressif, se faisant à bas bruit. D'autre part, l'œdème, déjà marqué dans certains cas, sera un caractère différentiel de grosse valeur puisqu'on ne le voit jamais accompagner l'érythème infectieux du neuvième jour.

Le prurit sera également un élément important, puisqu'il manque le plus souvent dans ces cas d'érythème scarlatiniforme.

Mais, nous le répétons, ce qui est important, c'est qu'il est exceptionnel de voir survenir l'érythrodermie à une date aussi précoce, et surtout le fait qu'elle ne s'accompagne jamais au début du syndrome infectieux qui marque toujours l'apparition de l'érythème scarlatiniforme du neuvième jour avec lequel elle ne pourrait être confondue qu'après un examen superficiel.

A la *période d'état*, le diagnostic repose essentiellement sur la connaissance du traitement arsénobenzolique suivi par le malade. Si on l'ignore ou si le patient le dissimule, le diagnostic sera alors à faire avec toutes les érythrodermies soit primitives, streptococciques par exemple, soit secondaires (formes érythrodermiques de l'eczéma, du psoriasis) soit avec les autres érythrodermies médicamenteuses, auriques par exemple. On conçoit que l'interrogatoire et l'étude des antécédents seront dans ces cas la clef indispensable. D'ailleurs, en présence d'une érythrodermie on devra toujours penser à la possibilité d'une origine arsénobenzolique.

Diagnostic rétrospectif. — Il sera plus difficile de faire le diagnostic rétrospectif, lorsque le patient chez qui l'on veut instituer un traitement arsénobenzolique raconte qu'il a présenté autrefois, au cours d'un traitement semblable, une éruption sur laquelle il ne donne que peu de détails. Il y a alors un intérêt majeur à faire le diagnostic rétrospectif d'érythrodermie, afin d'éviter la reprise de la médication.

De même, lorsque l'érythrodermie est survenue au cours d'un traitement mixte, il est de la plus grande importance de savoir quel est le médicament qui a été la cause de cette sérieuse complication.

Ce problème est le plus souvent insoluble cliniquement.

C'est alors qu'on pourra recourir avec le plus grand profit à *l'étude de la sensibilité cutanée* par *l'intradermo-réaction* à l'arsénobenzol.

Les tests cutanés dans les érythèmes des arsénobenzols.

— J'ai montré dans ma thèse (1929) et dans d'autres publications (1) que tous les sujets ayant eu une érythrodermie arsénobenzolique présentaient une intradermoréaction positive, lorsqu'on leur injectait dans le derme du bras, un dixième de centimètre cube d'une solution d'arsénobenzol au centième. En effet le lendemain et les jours suivants on constate au point d'injection une réaction rouge papuleuse, de taille variable, allant du diamètre d'une pièce de 50 centimes à celui d'une paume de main, et qui dans certains cas s'accompagne de vésiculation et de desquamation comme une « érythrodermie en miniature » (GARNIER).

Or la même réaction reste toujours négative chez les sujets normaux n'ayant pas reçu d'arsénobenzol et chez ceux qui ayant été traités par ce médicament n'ont pas présenté d'accident.

Chez les patients ayant eu un érythème du 9e jour, la réaction est négative dans plus de 90 % des cas.

NARDELLI, STUART et MAYNARD, FREI avaient remarqué que l'intradermoréaction pouvait être positive chez certains sujets ayant eu une érythrodermie.

J'ai montré que c'était là une règle absolue (22 fois sur 22 cas = 100 %) et que cette sensibilisation cutanée persistait de façon définitive puisque j'ai pu la mettre en évidence deux ans après dans un cas, et même huit ans après une érythrodermie (MILIAN et GARNIER).

Au début ces affirmations furent mises en doute. Depuis de nombreux auteurs français ont repris cette étude et ont confirmé les résultats que j'avais obtenus. Il faut citer surtout GATÉ et ses collaborateurs, SÉZARY et MAURIC, qui s'attachèrent à l'étude de l'épidermoréaction dont les résultats sont parallèles à ceux de l'intradermoréaction, et qui reprirent l'étude de la phase négative signalée par NARDELLI (période pendant laquelle les tests peuvent être négatifs au décours d'une érythrodermie). Enfin tout dernièrement RABEAU et Mlle UKRAINCZYK publiaient les mêmes résultats obtenus chez 10 malades érythrodermiques.

On voit tout l'intérêt que présentent cette recherche des tests cutanés pour le diagnostic rétrospectif de l'érythrodermie.

(2) Georges GARNIER : Etude de la sensibilité cutanée aux arsénobenzols. *Annales Mal véner.*, mai 1932.
G. GARNIER : *Bul. Soc. fr. Derm. et Syph.*, janvier, 1930.
MILIAN et G. GARNIER : idem. mai, 1931.

Traitement. — **1° Préventif.** — Il consistera surtout à conduire correctement tout traitement arsénobenzolique. Ne pas dépasser comme dose maximum la dose idéale d'un centigramme et demi par kilogramme. Si on est autorisé à administrer en fin de série 1 gr. 05 de 914 à un homme de 75 ou 80 kg., on devra se contenter, dans la règgle, de 0 gr. 75 chez un malade qui ne pèse que 50 kg.

Toujours tenir compte des réactions pouvant survenir après chaque injection, des signes d'intolérance. Faire prendre la température du malade le soir de la piqûre. Les signes d'alarme de l'érythrodermie : *prurit*, *œdème*, *érythème localisé*, devront faire suspendre le traitement, ou en tout cas commander la plus extrême prudence.

2° **Curatif.** — Une fois l'érythrodermie confirmée, il faut mettre rapidement le malade au traitement *étiologique* et *symptomatique*. L'érythrodermie étant liée à une intoxication lésant surtout le système sympathique, il faut administrer le médicament antagoniste de l'arsénobenzol : l'*adrénaline*.

On donnera par exemple XC gouttes par jour de la solution d'adrénaline au millième : XXX gouttes trois fois par jour.

Dans deux cas, nous nous sommes bien trouvé de l'administration d'*éphédrine*, dont l'action est analogue à celle de l'adrénaline, mais qui serait plus active par voie digestive.

Pour lutter contre l'œdème, on ajoutera le plus tôt possible un diurétique, en l'espèce la *théobromine* qui sera prescrite, comme d'usage, à raison de 1 gr. 50 par jour en trois cachets pris le matin, à midi et le soir.

De la précocité plus ou moins grande de ce traitement dépend souvent l'évolution de l'affection. S'il est administré très tôt, l'œdème, la sérosité disparaissent, on évite le suintement, l'eczématisation et l'infection possible de toute l'étendue des téguments. On fait évoluer l'érythrodermie vers la forme *érythématosquameuse*, d'évolution presque toujours bénigne et écourtée.

Lorsque le traitement est commencé seulement à la phase de vésiculation et de suintement, ce traitement par la théobromine et l'adrénaline sera moins efficace, mais néanmoins indispensable.

En dehors de ce traitement médicamenteux, on devra prendre en outre un certain nombre de précautions.

Pour éviter l'infection toujours possible sur des téguments

aussi altérés, le malade sera roulé dans une alèze qu'on changera le plus souvent possible.

On procédera à une désinfection soignée de toutes ses cavités naturelles.

Chaque fois que son état général le permettra, on donnera tous les jours un grand bain au permanganate de potasse à 37°, 38° (un paquet de 5 gr. de permanganate pour une baignoire).

Ces bains de permanganate seront encore plus utiles lorsqu'il y aura un suintement abondant avec eczématisation et infection cutanée.

Ajoutons que le malade devra être couché dans une chambre suffisamment chauffée, car il est sujet à une frilosité exagérée.

On soutiendra s'il y a lieu son état général par une potion au quinquina ou une potion de Todd.

Au point de vue alimentaire, on laissera le malade au lait et au bouillon de légumes pendant la phase aiguë de l'érythrodermie, mais très rapidement il pourra reprendre une alimentation plus substantielle (purées, légumes verts, viandes grillées, fruits cuits).

Enfin, on devra, pendant toute la durée de l'affection, recueillir et mesurer les urines, suivre journellement le poids du malade, l'appréciation de ces deux éléments ayant une grande importance pronostique.

Ce traitement, appliqué dans le service de notre maître Milian, donne dans la règle les meilleurs résultats. Employé précocement, il permet le plus souvent une guérison rapide, réserves faites des graves complications générales telles que la bronchopneumonie qui a emporté un des malades que nous avons observés.

Si nous avons insisté un peu longuement sur ce traitement, c'est parce que nous savons qu'il est habituellement peu usité.

De nombreux auteurs qui rattachent l'érythrodermie à des phénomènes d'anaphylaxie préfèrent mettre en œuvre une thérapeutique de « choc » ou de désensibilisation.

C'est ainsi que Ravaut, en France, a préconisé l'*hyposulfite de soude* donné soit *per os* (2 à 5 gr. par jour), soit en injection intraveineuse, de 10 à 20 centimètres cubes d'une solution à 20 p. 100 tous les jours et tous les deux jours.

A l'étranger, de nombreux auteurs vantent les mérites du thiosulfate de soude, qui leur donnerait de bons résultats.

Ce traitement par l'hyposulfite de soude n'a pas toujours été aussi efficace entre les mains d'autres auteurs, et notamment BOUTELIER n'a pas obtenu d'amélioration bien nette avec son emploi.

Dans deux cas où nous avons vu administrer l'hyposulfite de soude à des malades érythrodermiques, nous avons remarqué que ce médicament provoquait une abondante diurèse qui a été à notre avis le facteur important de l'amélioration ultérieure.

Le deuxième traitement préconisé est l'*autohémothérapie*, injection intramusculaire de 10 à 20 centimètres cubes du propre sang du malade, répétée tous les deux jours.

Si ce traitement est possible dans le cas d'érythrodermie légère et bénigne et qui ne demande qu'à guérir, il est, croyons-nous, beaucoup plus difficile à appliquer chez un malade gonflé d'œdème, dont les veines sont masquées par l'infiltration dermique. La facilité avec laquelle ces patients s'infectent est une raison supplémentaire d'éviter chez eux toute effraction cutanée.

Enfin, récemment, HUFFSCHMIDT (de Mulhouse) a signalé les heureux effets, dans un cas, de l'extrait splénique.

Traitement ultérieur de la syphilis. — La conduite à tenir se résume de la façon suivante : *l'apparition de l'érythrodermie contre-indique de façon formelle et définitive l'usage de l'arsénobenzol sous quelque forme que ce soit.*

LES FORMES LOCALISÉES DE LA CRISE NITRITOÏDE

PAR

J.-G. DAVID

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris,
Assistant à l'Hôpital Beaujon

L'utilisation de plus en plus générale du novarsénobenzol dans le traitement de la syphilis a permis d'étudier de plus près les accidents qu'il est susceptible de déterminer; en effet, si dès le début de l'introduction de ce médicament dans la thérapeutique, divers auteurs ont bien décrit les principaux écueils de l'arsénothérapie, ce n'est que par la multiplication d'observations, — qui heureusement deviennent actuellement de plus en plus rares avec les progrès de la technique d'utilisation du produit — que l'on a pu pénétrer plus intimement la genèse de ces accidents.

De tous, le plus redoutable est incontestablement *la crise nitritoïde* décrite sous ce nom par MILIAN (1) à l'époque héroïque du 606; mais elle ne se montre pas toujours sous son aspect classique de crise généralisée : elle peut, comme l'a observé dès cette époque ce même auteur, revêtir des formes plus limitées, *localisées*, qui peuvent atteindre soit un territoire cutané, soit un territoire plus profond, viscéral.

Quels sont les éléments du diagnostic de crise nitritoïde localisée? Nous exigerons tout d'abord le symptôme essentiel de toute crise nitritoïde : la *vaso-dilatation*; c'est elle en effet qui crée le tableau clinique : la congestion intense avec bouffissure de la face, les fourmillements dans les membres, le gonflement de la langue et parfois de l'épiglotte, l'injection des conjonctives, c'est elle enfin qui provoque les accidents hémor-

(1) *Bulletin de la Société française de Dermatologie*, février 1911, p. 85.

ragiques accompagnant souvent la crise. Pas de crise nitritoïde sans accès de vaso-dilatation; c'est donc cet élément essentiel qui nous permettra de déceler parmi tous les accidents de l'arsénothérapie, ceux qui présentent une analogie avec la grande crise nitritoïde. Un second fait essentiel est la *soudaineté d'apparition* des phénomènes, parfois au cours même de l'injection de 914, plus souvent quelques minutes après. Nous pourrons donc *définir* ainsi la crise nitritoïde localisée : *un accident aigu brutal de vaso-dilatation sur un territoire limité cutané ou viscéral.* Cette définition nous permet d'écarter d'autres accidents subits et localisés tels que les exaltations du virus, appelées par Milian *phénomènes biotropiques*, qui peuvent aussi siéger sur un organe ou un territoire limité. Ces quelques points précisés, nous allons énumérer maintenant les différentes localisations que nous avons pu observer ou retrouver dans la littérature renvoyant pour plus de détails à notre travail antérieur sur ce sujet (2).

La localisation brachiale peut survenir d'emblée et se manifester alors par un gonflement œdémateux du bras avec rougeur intense des téguments, ces phénomènes pouvant atteindre soit le bras injecté, soit l'autre, et se généraliser si on augmente ultérieurement les doses; d'autres fois cette localisation est pour ainsi dire artificielle : il s'agit de ces cas où les auteurs, dans le but d'éviter une crise nitritoïde chez un sujet prédisposé, avaient laissé le garrot pendant l'injection; ils observèrent une crise nitritoïde localisée au bras avec œdème, rougeur et taches purpuriques et dès que le garrot fut enlevé la crise se généralisa immédiatement.

La localisation aux paupières a été décrite par Milian (3); il a vu survenir quelques minutes après la fin d'une injection de 0 gr. 30 de novarsénobenzol par la méthode lente, une brusque rougeur des conjonctives, bientôt suivie d'un œdème considérable des paupières avec congestion intense des téguments, remontant jusque sur la région frontale et impossibilité absolue d'entr'ouvrir la fente palpébrale; cette crise a cédé en quelques heures à l'injection intraveineuse d'adrénaline, traitement héroïque de tous ces accidents.

Nous arrivons maintenant à des localisations plus profondes;

(2) J.-G. David : Les crises nitritoïdes localisées. — *Thèse*, Paris, 1935. Vigot, éditeur.

(3) Milian : Crise nitritoïde localisée aux paupières. *Revue française de Dermatologie*, année 1928, p. 607.

tout d'abord une *crise localisée à la glande sous-maxillaire* a été décrite par MILIAN (4) : au cours de l'injection de 0 gr. 45 de 914 survient un malaise avec quelques nausées, puis brusquement une sialorrhée abondante, rapidement hémorragique et devant persister sept heures; le sujet chez qui avait été observé ce curieux phénomène était tabétique ancien, porteur de lésions nerveuses multiples et profondes; en particulier, il était atteint d'une sudation constante, de jour et de nuit, siégeant sur toute la moitié gauche du visage et liée selon toute vraisemblance à une atteinte du sympathique correspondant. Il semble logique d'interpréter ce phénomène comme une véritable crise nitritoïde localisée à un territoire nerveux antérieurement touché et par là même insuffisant; il s'est du reste reproduit avec la même brusquerie ultérieurement chaque fois que l'on a tenté de reprendre le traitement.

Les *localisations viscérales* de la crise nitritoïde sont de beaucoup les plus importantes; elles sont aussi d'un diagnostic plus difficile : parfois une hémorragie extériorisée permet d'y penser; la plupart du temps ce sont les phénomènes accompagnateurs et les conditions d'apparition brutale et soudaine qui font rapporter les symptômes d'atteinte viscérale à leur cause véritable; du reste ces symptômes purs au début, ne tardent pas à s'intriquer avec d'autres manifestations morbides pour aboutir à un tableau clinique très complexe.

Les *accidents pulmonaires* comprennent : la crise à forme d'œdème pulmonaire aigu et la crise nitritoïde asthmatiforme. *L'œdème pulmonaire du 914* a son tableau clinique habituel: point de côté, dyspnée intense, expectoration spumeuse saumonée caractéristique, marée montante des râles crépitants à l'auscultation font immédiatement faire le diagnostic. L'œdème pulmonaire se déclenche en général quelques minutes après l'injection de 914 soit à l'état pur, soit comme symptôme au cours d'une grande crise généralisée. C'est pourquoi certains auteurs (5) ont voulu faire jouer dans sa pathogénie un rôle important à l'adrénaline : c'est, disent-ils, ce médicament injecté pour conjurer la crise, qui détermine l'œdème aigu. Mais on a observé de multiples cas d'œdème pulmonaire dus uniquement au 914 sans qu'il y ait eu d'injection d'adrénaline préventive;

(4) MILIAN : La crise nitritoïde. *Annales des maladies vénériennes*, janvier 1921.
(5) PAUTRIER et GLASSER : Mort par œdème aigu du poumon à la suite d'injection de 914. *Bulletin de la Soc. fr. de Dermatologie*, 1929, p. 1169.

du reste, si classiquement et d'accord avec la physiologie, l'adrénaline peut provoquer l'œdème aigu à faible dose, il n'en est plus de même à forte dose. Une observation des plus instructives à cet égard a été publiée par Iliesco (6) tout récemment : cet auteur n'a pas hésité à employer des doses croissantes d'adrénaline intraveineuse de 1/20 à 1/5 de c.c. de la solution au 1/1.000 et a été assez heureux pour sauver son malade d'une crise nitritoïde grave avec œdème pulmonaire aigu.

Les *crises nitritoïdes asthmatiformes* sont depuis longtemps connues : la crise d'asthme survient secondairement au tableau classique habituel ou encore isolément et d'emblée; dans ce dernier cas, il est évidemment difficile de parler de crise nitritoïde : ce n'est que par analogie que l'on peut invoquer une action du 914 prenant cette allure particulière chez des sujets prédisposés, atteints de déséquilibre vago-sympathique et ayant déjà fait de l'asthme en d'autres occasions.

La *localisation utéro-placentaire* décrite par Gougerot (7) provoque l'avortement avec hémorragie visible sur le délivre et qui est responsable du décollement des membranes; le plus souvent l'atteinte utéro-placentaire est une complication profonde d'une grande crise généralisée. Il en est de même des nombreuses autres localisations décrites qui ne sont que des aspects spéciaux de la crise nitritoïde classique : crise à *forme rénale hématurique*; crise à *forme digestive* (crise diarrhéique, crise avec hémorragie intestinale); crise avec *localisation pancréatique* (8) ayant donné tous les symptômes d'une pancréatite aiguë hémorragique; crises localisées au système nerveux : forme radiculalgique, paraplégique (7) et dans ce domaine, l'*apoplexie séreuse* serait pour Milian une crise nitritoïde localisée au cerveau à laquelle se surajouterait secondairement une exaltation biotropique *in situ* du tréponème. Cet auteur fait du reste jouer un rôle important à ces exaltations de la virulence du germe dans toutes ces localisations viscérales : l'accès vasodilatateur du début n'aurait que la valeur d'un point d'appel, important au début, mais dont l'action s'efface vite et les phénomènes consécutifs ne seraient que le fait de l'activation mi-

(6) Iliesco : Un cas d'œdème pulmonaire aigu consécutif à un traitement par le 914, *Bulletin de la Soc. fr. de Dermatologie*, juillet 1934, page 1488.

(7) Gougerot : Crises nitritoïdes viscérales par injections intra-veineuses de 914. *Paris-Médical* du 13 mai 1922.

(8) Milian : Pancréatite hémorragique au cours d'un traitement par le 914. *Revue française de Dermatologie*, septembre-octobre 1934.

crobienne; d'où une conclusion thérapeutique importante : la nécessité de faire dans ces cas un traitement anti-syphilitique, naturellement par un autre produit que le 914; en particulier dans l'apoplexie séreuse, il y aurait lieu d''associer à l'adrénalinothérapie massive des injections quotidiennes de cyanure de mercure.

On voit par cette énumération comme les choses se compliquent vite dès que l'on atteint le domaine viscéral; cependant en allant ainsi du simple vers le complexe, il nous semble que l'on peut dégager de ces faits un enseignement pathogénique. Deux éléments paraissent entrer en jeu pour déterminer une crise nitritoïde : la *toxicité du 914* et une *prédisposition du sujet.*

La toxicité du 914 n'est pas admise par tous : les doses thérapeutiques sont très éloignées des doses toxiques que l'on est amené à employer chez l'animal pour obtenir des effets appréciables; de plus il est courant d'observer la crise nitritoïde pour les premières doses d'une série, donc les moins toxiques; certains auteurs (9) en arrivent à nier le rôle toxique du 914, ce produit serait uniquement un agent susceptible de déclencher des phénomènes d'intolérance, un « réactogène ». Sans aller jusque-là et en se basant sur l'expérimentation sur l'animal, on peut admettre une certaine toxicité du 914, faible il est vrai et qui pourrait être à action élective sur *le système sympathico-surrénal* (10).

Ce faible pouvoir toxique va donc permettre de déclencher des phénomènes de la plus haute gravité et seulement chez certains sujets? Il faut bien admettre une prédisposition individuelle; il y a quelque chose dans l'organisme de nos sujets qui draine l'effet toxique sur un point particulièrement faible où se déclencheront les accidents aigus. Plusieurs théories anciennes physico-chimiques ont cherché à donner à ces faits une explication et sont tombées dans l'oubli.

Actuellement on admet soit une prédisposition humorale du sujet aboutissant à des accidents d'ordre colloïdo-classique, soit à une insuffisance de certains organes créant une intolérance pour le médicament, intolérance qui peut être viscérale ou même tissulaire, pouvant par conséquent se montrer très limitée; ce sont encore là du reste des hypothèses, ou même

(9) Tzanck : Immunité, intolérance, biophylaxie. Masson, éditeur.
(10) Schmid : Contribution à l'étude pharmacodynamique du 914. *Thèse*, Paris, 1932.

simplement des mots pour désigner un phénomène indiscutable mais dont l'essence profonde demeure inconnue.

Une autre explication de cette susceptibilité particulière de certains sujets pour le 914 a été donnée par MILIAN; pour cet auteur le système nerveux sympathique de ces malades serait profondément lésé et devenu insuffisant dans ses fonctions physiologiques habituelles (régulation du tonus vasculaire); cette insuffisance peut du reste correspondre à un territoire limité suivant l'étendue des lésions nerveuses; dès lors il suffirait d'une dose minime de toxique pour inhiber le nerf et provoquer la crise de vaso-dilatation dans le domaine correspondant aux altérations nerveuses. Cette ingénieuse théorie semble se dégager d'elle-même des faits cliniques que nous avons plus haut énumérés; on retrouve chez presque tous les malades une atteinte neurologique antérieure, parfois même juste limitée au domaine où la crise se produit (par exemple dans la crise de sialorrhée sanglante) et c'est bien souvent la syphilis qui est la cause première de ces lésions nerveuses.

Cette dernière théorie épuise-t-elle tous les éléments des phénomènes que nous observons? l'état de nos connaissances ne permet pas actuellement de l'affirmer. En tous cas ces quelques considérations dégagées de l'observation attentive de faits cliniques commandent la prudence toutes les fois que l'on sera tenté de faire du novar chez les sujets porteurs de lésions nerveuses anciennes (tabes, hémiplégie, paralysie générale), chez les déséquilibrés du vago-sympathique (basedowiens, urticariens, asthmatiques), chez tous les intoxiqués chroniques ou sujets atteints d'affections chroniques torpides susceptibles d'avoir lésé leur sympathique ou leurs glandes surrénales : tuberculose chronique ou cliniquement guérie, hérédo-syphilis. Chez ces malades il y aura toujours lieu de commencer le traitement par une cure prolongée de cyanure ou de bismuth qui pourra améliorer des lésions nerveuses *si elles sont syphilitiques:* on pourra alors tenter l'emploi du novarsénobenzol avec précautions et en utilisant l'adrénaline préventivement. Dans les cas où les lésions nerveuses soupçonnées ne sont pas dues à la syphilis, mais à une autre affection, *il y aura lieu de s'abstenir* de toute thérapeutique novarsénobenzolique.

PRÉVENTION ET TRAITEMENT DES ACCIDENTS DE CHOC NOVARSÉNOBENZOLIQUES

PAR

GEORGES BASCH

Si certains sujets présentent vis-à-vis de la médication arsenicale des réactions de choc tout à fait imprévisibles, dès la première injection, ou à la dose de 0,15 ou de 0,60, il en est, par contre, dont on peut prévoir presque à coup sûr les phénomènes d'intolérance. Ce sont les « colloïdoclasiques » de WIDAL, ABRAMI et JOLTRAIN, atteints de « l'instabilité humorale » de P. RAVAUT, sujets de souche arthritique, urticariens, asthmatiques, sensibles à tous les médicaments, chez lesquels l'ingestion d'un simple comprimé d'aspirine provoque une éruption scarlatiniforme, ou qui après absorption de dix gouttes de teinture de belladone ont la bouche sèche et les pupilles dilatées; cette catégorie de patients sera l'objet d'une surveillance étroite au cours du traitement, et l'on mettra en œuvre *vis-à-vis d'eux surtout* les diverses précautions que nous allons examiner.

I. — Préparation du malade. Précautions d'ordre général.

Il est important que le patient soit *à jeun*, lors de l'injection de novarsénobenzol, d'où l'intérêt qu'il y a à pratiquer cette injection soit le matin, le malade s'étant privé de petit déjeuner, soit à la fin de la journée; il paraît suffisant d'exiger dans la pratique un jeûne de 3 heures avant la piqûre et de 2 heures après, car il faut éviter l'écueil qui consiste à mettre certains sujets boulimiques dans un état de faiblesse excessive, susceptible d'amener des réactions fâcheuses qu'on aurait tendance à attribuer au médicament. L'injection pratiquée, le patient rentre chez lui, se repose jusqu'au dîner qui sera composé d'un potage, d'un fruit et d'une demi-bouteille d'eau de Vichy; puis il se

couche et prend sa température. La simple observation de ces précautions qui ne présentent rien d'excessif, puisqu'elles ne modifient pas profondément la journée du patient, suffit à éviter les incidents chez les petits intolérants. Par contre, si malgré cette façon de faire, le sujet accuse des nausées ou une poussée thermique avec malaise général, il faudra redoubler de prudence, et ne pas augmenter à la séance suivante la dose du médicament.

On usera de la même circonspection si, au cours de l'injection, le malade se plaint d'un goût d'éther l'écœurant jusqu'à la nausée immédiate, ou s'il tousse ou éternue fréquemment, ou encore si, dans les jours qui suivent, il présente de l'urticaire ou quelques démangeaisons.

II. — Précautions à prendre au cours de l'injection.

Le premier temps consiste dans le contrôle du *produit* à injecter : il est bien entendu qu'il faut utiliser des médicaments frais, rejeter les lots d'ampoules périmées, fêlées, ou celles dans lesquelles le produit a pris une couleur foncée, brunâtre.

Le *véhicule* le plus habituellement employé est l'eau distillée ou bidistillée; cependant, on a voulu, en utilisant un solvant particulier, corriger en quelque sorte l'action du médicament, neutraliser son aggressivité. P. Ravaut conseille de dissoudre le novarsénobenzol dans l'hyposulfite de soude en raison des propriétés désensibilisantes de ce produit, susceptible selon lui de ralentir le processus d'oxydation rapide particulier aux arsénobenzènes; d'autres auteurs cherchant à activer les fonctions hépatiques associent au novar lors de l'injection certains acides aminés : Rebaudi (de Gênes) préconise l'utilisation des acides aminés du foie, grâce auxquels il a pu augmenter la tolérance des malades à des doses supérieures aux doses habituelles, et à un rythme d'injection plus accéléré; Jean Benech (de Nancy) emploie comme solvant des arsénobenzènes une solution de glycocolle à 4 % et a pu ainsi poursuivre sans incidents la médication arsénobenzolique intensive chez des prostituées alcooliques qui ne supportaient par l'arsenic. Il suppose que le glycocolle, sans diminuer l'action tréponémicide du médicament le rend moins toxique (?) vis-à-vis de l'organisme humain, ou bien encore que ce produit agit comme stimulant des fonctions antitoxiques du foie.

La technique même de l'injection ne paraît pas jouer un rôle important vis-à-vis des accidents immédiats ou précoces; l'usage des solutions concentrées introduit par P. RAVAUT, a prévalu contre celui des grandes dilutions (injection faite à la gaveuse, selon la technique de MILIAN); encore faut-il cependant pousser l'injection avec lenteur, de façon à pouvoir s'arrêter en cas de malaise immédiat. Quant aux divers artifices consistant à pratiquer le mélange du produit et du sang du patient, soit hors de la veine, dans une coupelle, soit dans la veine, en laissant quelque temps le lien constricteur, leur valeur préventive paraît à peu près nulle. Si le mode d'introduction n'est que de peu d'importance, il n'en est pas de même *de la voie d'introduction* : la voie sous-cutanée donne bien plus rarement que la voie intraveineuse des accidents de choc immédiat.

III. — Médication préventive et curative des accidents de choc.

On pourra tenter d'atténuer ou de supprimer les accidents de choc en faisant prendre au malade aussitôt avant l'injection médicamenteuse quelques gouttes d'adrénaline au millième sur un morceau de sucre qu'il laissera fondre dans sa bouche, soit en lui faisant absorber une petite dose d'éphédrine (de 1 à 3 centigrammes). Quant à la médication proprement « *antichoc* », chlorure de calcium, hyposulfite de soude, etc., elle n'a qu'une valeur préventive bien hypothétique.

Je n'insisterai pas sur le traitement proprement dit de la crise nitritoïde : il est classique depuis MILIAN; l'injection intramusculaire et sous-cutanée d'un milligramme d'adrénaline, et, en cas d'accidents alarmants, l'introduction intraveineuse de la « rinçure » de seringue avec 2 centimètres cubes de sérum physiologique, l'huile camphrée, la caféine, etc., tout cela est bien connu, et d'une efficacité notoire.

***

Tels sont les divers moyens prophylactiques et curatifs qui permettent au médecin de prévenir, et de guérir les accidents de choc des arsénobenzènes, grâce auxquels pourra être poursuivie, dans les cas favorables, une médication efficace et puissante. Il ne faut cependant pécher ni par excès de timidité, en

suspendant l'arsénobenzol à la première petite alerte, ni par excès de témérité, en continuant à tout prix le traitement, sans vouloir s'arrêter devant des signes prémonitoires dont la valeur est considérable. En les sous-estimant, on en arrive à la crise nitritoïde brutale, terrifiante pour le malade et pour le médecin : dirai-je que c'est en raison de l'importance de ces signes prémonitoires que j'ai conçu vis-à-vis des médications préventives « antichoc » une certaine méfiance, me demandant (sans pouvoir le prouver) si, en estompant les signes de petite intolérance, elles ne laissent pas subsister le danger des grands accidents de choc, apparaissant dès lors d'emblée.

Quoi qu'il en soit, il ne faut pas s'obstiner à injecter du novarsénobenzol dans les veines de certains sujets. Il faut passer sans tarder aux préparations type sulfarsénol, et en cas de nouvelle intolérance, abandonner l'arsenic (aussi bien les pentavalents pris par voie buccale, qui seront mal tolérés). Le bismuth et le mercure permettront alors de mener à bien le traitement du malade.

LA DERMITE LIVÉDOÏDE DE NICOLAU

PAR

R. LE BARON

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris,
Assistant à l'Hôpital Saint-Louis.

On étudie sous ce nom les accidents d'ischémie locale temporaire ou prolongée, pouvant aller de la simple asphyxie passagère à la gangrène des tissus, et consécutifs à une injection médicamenteuse intra-fessière. On conserve ce terme (d'ailleurs impropre puisqu'il ne s'agit pas de lésions inflammatoires) bien que, sous le nom de Dermite livédoïde et gangréneuse de la fesse, NICOLAU (de Bucarest) ait étudié en 1925 une forme de l'affection qui en comporte plusieurs autres.

L'étude en a été faite surtout au cours des traitements bismuthiques, mais il faut bien savoir que les produits mercuriels avaient pu déjà en provoquer : huile biiodurée (BROCQ, 1901), benzoate, calomel, sublimé, et qu'en dehors de tout traitement syphilitique, des injections d'huile camphrée, ont pu donner des accidents semblables. Citons ici le cas récent de TOURNIAIRE, dû au gluconate de calcium (*Soc. Derm.*, Lyon, novembre 1935). Disons aussi qu'une oblitération artérielle spontanée, en dehors de tout traitement intramusculaire, provoquant un tableau clinique semblable, a été signalée par SÉZARY (*Soc. Derm.*, juillet 1934).

Les conditions d'apparition sont très variables. Le sujet est souvent un malade déjà ancien ayant reçu de nombreuses séries et présente une sclérose diffuse des muscles, ou des noyaux durs séparés, plus ou moins bien limités, pouvant même capitonner les fesses dans leur ensemble (fesses en bois). Parfois au contraire le malade reçoit sa première série et même ses premières injections. A ce sujet on a pu signaler les faits les plus divers, l'accident s'étant produit à la seconde piqûre

(Barthélemy), à la quarantième (Jeanselme), etc. Rien d'absolu non plus, quant à la nature du sel bismuthique employé : préparations insolubles en suspension aqueuse ou huileuse, produits liposolubles, ont provoqué des dermites de Nicolau.

Cette variabilité des conditions d'apparition a contribué à rendre complexe la question de la pathogénie, sur laquelle nous ne pouvons insister ici. Disons cependant que si l'origine embolique est la plus communément admise, certains faits semblent devoir être attribués à une thrombose artérielle et que, dans les deux cas, la part du spasme surajouté ne paraît pas négligeable. A propos de son cas récent, Tourniaire invoque l'importance du « terrain vasculaire » du sujet : l'artériosclérose préexistante facilitant le spasme intense et durable des vaisseaux irrités par l'injection sous pression d'un produit pourtant soluble et non caustique.

En pratique la dermite livédoïde, sans être un accident fréquent, est cependant d'observation assez courante. Les chiffres donnés par Jouvia (1 cas sur 10.000 injections), par Leroy (2 cas sur 150.000 piqûres) semblent bien faibles actuellement car on connaît mieux les formes légères qu'on méconnaissait certainement autrefois. Cependant en comparaison du nombre des injections intra-fessières pratiquées, la proportion des Dermites de Nicolau reste très basse.

***

On a pu décrire trois *signes d'alarme* qui, observés au moment de la piqûre, doivent faire craindre la Dermite de Nicolau et, si possible, suspendre l'injection.

C'est d'abord l'hémorragie immédiate se produisant par l'aiguille enfoncée d'abord seule, qui montre l'atteinte d'un vaisseau, l'écoulement en jet précisant l'origine artérielle. Un tel fait évidemment interdit l'injection mais il est bien rare. Encore faut-il que l'aiguille soit assez grosse et bien perméable et l'attente suffisante. Mais rien ne vient avertir l'opérateur dans les cas où l'aiguille est fichée dans la paroi artérielle ou a traversé le vaisseau : dans ces cas l'irruption du produit médicamenteux se fera par rupture de l'endartère distendue, ou à la faveur de l'orifice de transfixion.

Plus importante est la douleur violente au cours de l'injection, douleur que le sujet accuse immédiate et progressivement croissante, en même temps que l'opérateur sent une résistance

inaccoutumée à la pénétration du médicament (NICOLAU). Ce caractère est très important mais ce signe a le tort d'être surtout subjectif et on a trop tendance à accuser le malade de pusillanimité. Cependant, devant une dermite constituée, l'interrogatoire fait souvent préciser que l'injection avait déterminé une douleur, une sorte d'engourdissement.

Enfin on a cité comme signe d'alarme, l'hémorragie se produisant après retrait de l'aiguille par l'orifice cutané. Evidemment son intérêt pratique est faible. D'ailleurs cette émission sanguine peut se faire en jet (LESSER) mais ceci est bien rare. L'apparition de quelques gouttes de sang, fait banal, ne peut permettre d'en affirmer l'origine artérielle et n'est, le plus souvent, suivie d'aucun accident fâcheux.

En somme, les signes d'alarme sont inconstants, méconnus, ou observés trop tard pour être de quelque utilité. D'ailleurs, en règle, la Dermite se constitue sans eux et se produit aussi rapidement que brutalement.

La *douleur* en est le premier signe. Elle se produit, en règle générale, quelques secondes ou minutes, parfois une demi-heure, après la piqûre. Siégeant à la zone de l'injection, elle irradie vers la cuisse et la hanche. Parfois simple engourdissement pénible, elle est le plus souvent si atrocement violente qu'elle peut nécessiter une piqûre de morphine. Cette douleur continue, accompagnée d'une sensation de tension extrême de toute la fesse, peut subir des phases de paroxysmes qui arrachent des cris au malade. Le moindre contact est intolérable, la marche est impossible, ainsi que la station debout; le malade cherche, pour reposer, la position de relâchement musculaire complet, souvent il ne peut se tenir que couché sur le côté sain ou même sur le ventre (BARTHELEMY). Le sommeil est souvent impossible, tout mouvement est pénible, accentuant la douleur. Dans certains cas, on a vu se produire d'abord une sensation désagréable de tension profonde de la fesse, aussitôt après l'injection, puis survenir, cinq minutes plus tard, la douleur violente habituelle (TOURAINE, *Soc. Derm.*, janvier 1936).

L'apparition de l'éruption est presque contemporaine de la douleur et elle s'accompagne d'une augmentation de volume de la fesse. Dans certains cas elle s'est formée sous les yeux du médecin en quelques minutes, en un quart d'heure. L'ensemble de la fesse prend une teinte cireuse (ischémie). Puis, sur ce fond, apparaissent des marbrures bleuâtres, d'autres

rougeâtres, qui se disposent en un réseau irrégulier, à mailles plus ou moins larges. Cet aspect qui rappelle celui du Livedo est donc bien différent de celui des ecchymoses provenant d'une veinule superficielle. Enfin, en divers points du placard, se forment des zones violacées ou d'un gris ardoisé et des points purpuriques (infarctus hémoglobiniques de NICOLAU).

En général c'est après un ou deux jours de souffrance que le malade vient montrer sa lésion. Dès l'abord la fesse apparaît tuméfiée et marbrée de taches violettes. Mais un examen plus précis montre que cette teinte générale du placard constitué est formée de trois parties différentes : couleur pâle, cireuse, de la peau, comprise entre des arborisations bleuâtres, elles-mêmes parsemées de points purpuriques. Ces points peuvent être rares et espacés, ou, au contraire réunis en plages, donnant alors un aspect plus foncé à la plaque de Dermite.

Les contours du placard sont toujours très découpés; aussi l'éruption mérite-t-elle bien les noms qu'on lui a donnés : éruption livédoïde à découpage géographique (NICOLAU), éruption en feuille de fougère (MEURSAULT). Par contre sa forme générale et son étendue sont très variables, on peut voir des plaques ovalaires, allongées, triangulaires, en forme de V ou de U, certaines occupent toute la surface de la fesse, d'autres n'en couvrent qu'une faible partie.

La palpation du placard montre qu'il s'agit d'une tuméfaction énorme de la fesse, dure, tendue, très douloureuse, avec augmentation de la température locale. Dans certains cas, on a pu déceler des zones d'anesthésie (forme grave) et observer des points douloureux à distance (pli inguinal, trajet du sciatique) réveillés par la palpation.

L'état général est parfois touché : fièvre à 38°5, tachycardie, asthénie extrême, albuminurie chez des sujets tarés (FREUDENTHAL). Le plus souvent il n'y a qu'une légère fatigue, explicable par la douleur et l'insomnie, contrastant avec l'intensité des phénomènes locaux.

Tel est l'aspect habituel de la Dermite de NICOLAU à son début, c'est l'évolution qui sépare les diverses formes et elle comporte parfois des surprises. Avec SÉZARY nous distinguerons trois types :

1. *La Variété livédoïde*, qu'on connaît aussi sous le nom d'*Exanthème embolique local passager, type Freudenthal.* Dans cette forme, la plus légère et la plus courante, la Dermite en reste au stade des lésions déjà décrites. Puis la coloration

pâlit et tend vers le jaune en même temps que diminuent douleur et gonflement. En vingt ou trente jours, le placard disparaît, en laissant parfois une certaine pigmentation brune (FREUDENTHAL).

C'est dans un cas de ce type que récemment TOURAINE et GOLÉ ont pu, dans un fragment biopsique prélevé en zone ardoisée, déceler la présence de bismuth.

2. *La Variété phycténulaire*, désignée aussi sous le terme de *Placard ecchymotique et phycténulaire, type Jeanselme.* Parfois, mais non toujours, le début est plus dramatique et la coloration plus foncée, franchement purpurique. Sur ces zones, en 24 heures, se forment les phyctènes, en nombre variable, presque toutes en mêmes temps. Isolées ou confluentes, elles contiennent un liquide citrin ou plutôt séro-sanguinolent. Très vite elles s'ouvrent, sèchent et laissent une croutelle qui, en se détachant, laisse à nu, une plaie épidermique dont la cicatrice se fait en quelques jours. Cette forme, dans laquelle l'évolution est plus longue, quarante à soixante jours environ, laisse souvent après elle, des taches achromiques entourées d'un halo pigmenté.

3. *La Variété nécrotique* constitue la forme la plus grave et la plus rare; l'ischémie aboutit à la mort des tissus. Cette forme correspond avant tout à la *Dermite Livédoïde et Gangréneuse type Nicolau.* Cet auteur l'a reproduite expérimentalement.

On la craindra tout particulièrement quand l'éruption très foncée d'emblée, se couvre rapidement d'une couronne de phyctènes et surtout quand cette plaque devient froide et anesthésique en peu de temps. Parfois le centre violet noir étant entouré d'un cercle rouge-violacé, lui-même circonscrit d'un anneau ecchymotique, l'ensemble réalise une cocarde à trois tons. Souvent, par contre, la nécrose se produit sous les phlyctènes sans que rien l'ait fait prévoir. Puis on voit paraître l'escarrification, le centre se rètracte et une zone gris-brun, sèche et dure se délimite lentement, tandis qu'à l'entour les phyctènes évoluent pour leur propre compte. Enfin un sillon d'élimination se forme et l'escarre se détache. Il peut y en avoir plusieurs, séparées. Cette évolution nécrotique est susceptible de réaliser bien des degrés. GOUGEROT oppose les *formes superficielle et profonde.* Dans la première, il peut ne s'agir que d'une atteinte épidermique, donnant le type phycténulonécrotique — ou de celle du derme plus importante que

nous avons prise pour type de description. La forme profonde, rare d'ailleurs, peut intéresser les tissus sous-jacents; elle est souvent plus étendue que profonde, les lésions plus profondes qu'étendues correspondant à la variété dite de *gangrène profonde, type Barthelemy.*

Ces formes ont une évolution de longue durée en rapport avec l'étendue et la profondeur et qui se chiffre par mois. Les plus importantes laissent, comme séquelles, des cicatrices irrégulières, vicieuses, rétractiles et gênantes. Certains cas ont nécessité l'intervention chirurgicale (Gougerot et Quénu). Enfin la mortification des tissus peut se compliquer d'infection.

A côté de ces formes caractérisées par la différence d'évolution, on a pu observer quelques *autres variétés* présentant des symptômes un peu spéciaux. Barthelemy a vu le placard de dermite encerclé par une zone congestive, urticarienne. Au même auteur, on doit de connaître une forme tardive, dans laquelle la douleur n'est apparue que trois heures après l'injection. Il existe aussi des formes graves par leur extrême extension, dépassant la fesse, débordant la ligne médiane, gagnant la face interne de la cuisse. D'autres ont une grande diffusion et comportent des foyers à distance. Payenneville a pu ainsi observer des plaques de nécrose sur les organes génitaux (grande lèvre, scrotum, gland, fourreau): dans ces cas la radiographie montrait la présence de bismuth en traînées, à ce niveau, bien loin du point d'injection; une malade de Gammel a présenté des escarres de la vessie, du vagin et du rectum.

L'association de *troubles nerveux* présente un intérêt particulier. Gammel a observé deux fois une paralysie du sciatique poplité externe. Margarot a vu un cas d'atrophie de quadriceps avec abolition du réflexe rotulien correspondant. Roger (de Marseille) a publié deux observations de sciatique prédominant dans le territoire du sciatique poplité externe. Récemment enfin Weissenbach, Le Baron et Brocard ont rapporté un cas de sciatique mixte (comportant une paralysie du sciatique poplité externe et une parésie du sciatique poplité interne) satellite d'une forme phycténulaire de Dermite de Nicolau (*Soc. Derm.*, novembre 1935). Ces faits sont rares mais très curieux; pour les expliquer beaucoup d'auteurs croient à une embolie d'une artère du nerf sciatique, mais d'autres ont pu invoquer la compression du nerf par un hématome (Roger) ou sa

lésion par action caustique ou traumatique du médicament (MILIAN).

*
**

Le pronostic de la Dermite de NICOLAU est en général favorable; la plupart des cas ont cédé en plus ou moins de temps sans laisser de traces, les formes comportant la nécrose superficielle comportent une cicatrice plus disgracieuse que gênante, seules les nécroses profondes, bien rares, ont provoqué des dégâts importants avec gêne du jeu musculaire. La malade de PAYENNEVILLE a gardé une certaine impotence durant deux mois, nécessitant l'emploi de béquilles. Les troubles nerveux que nous avons signalés comme satellites de certains cas, sont par contre, souvent définitifs. Ainsi le malade de ROGER et VIGNE conserva une paralysie du sciatique poplité externe avec réaction de dégénérescence totale des muscles de la loge interne et dégénérescence partielle de ceux de la loge postérieure.

Si l'accident n'est que le fait d'un hasard malheureux, on pourra continuer à employer la voie intramusculaire pour la suite du traitement mais avec une technique particulièrement rigoureuse. Mais s'il existe une induration diffuse des tissus de la fesse, on cherchera une autre voie d'introduction des médicaments : étant donné le rôle probable des néo-vaisseaux immobilisés dans la gangue scléreuse, il est à craindre que l'accident ne se reproduise.

*
**

Le traitement de la Dermite de NICOLAU se réduit à peu de choses. La douleur doit faire employer les analgésiques et certains cas nécessitent la morphine. Localement on appliquera des compresses humides chaudes, laudanisées au besoin. Récemment, revenant sur l'importance du rôle du spasme. TOURNIAIRE recommande de pratiquer des injections d'acétylcholine dès les premières heures de l'accident.

La chirurgie n'aura que rarement à intervenir. Cependant FREUDENTHAL s'est bien trouvé d'avoir fait faire quelques incisions superficielles au niveau de certaines éruptions à type phycténulaire. Quand l'intervention est nécessaire (cas de GOUGEROT et QUÉNU) il faut savoir la pratiquer à temps : attendre

que le processus sphacélique n'augmente plus, qu'il y ait ou non un sillon d'élimination.

Il convient d'insister davantage sur *les précautions* qui permettront, en principe, d'éviter cet incident sérieux qu'est la Dermite de Nicolau. Un certain nombre de *règles de technique* ont été édictées, dont aucune n'est inutile; la plus simple injection intramusculaire ne doit être confiée qu'à un opérateur qui sait où et comment la pratiquer.

En ce qui concerne la zone d'injection, il convient d'abord de préciser la région interdite. Celle-ci est limitée en dedans par la ligne médiane, en dehors par une verticale passant par le bord postérieur du grand trochanter, en haut par une oblique allant de l'épine iliaque postéro-supérieure au bord supérieur du grand trochanter. Ainsi sera évitée l'atteinte du sciatique; d'ailleurs en position assise, le sujet étant assis sur son nerf, celui-ci sera encore plus radicalement à l'abri (Milian). Le quadrant inféro-interne de la fesse constitue donc la zone interdite.

Gougerot autorise l'emploi de la région située au-dessus d'une horizontale passant par le bord supérieur du grand trochanter et en avant d'une verticale passant par son bord postérieur. Mais les quadrants supérieurs sont les plus couramment employés, tous les points classiques s'y trouvent, mais il est préférable d'y préciser une zone, étant donné le nombre de piqûres à y pratiquer. C'est la partie située au-dessus d'une horizontale passant par l'extrémité supérieure du pli fessier (Sicard). Et c'est ici qu'intervient l'élément artériel de la question.

Milian, ayant précisé que le quadrant supéro-externe contient le plus grand nombre de branches de l'artère fessière, lui préfère le quadrant supéro-interne de la fesse. Rouvière a indiqué que le point d'émergence, de l'artère fessière est à 8 cm. de la ligne médiane sur une ligne menée de l'épine iliaque postéro-supérieure au grand trochanter. S'appuyant sur cette précision anatomique, Fernet et Leroy (thèse de celui-ci) considèrent ce point comme le plus dangereux, car les branches, si elles sont peu nombreuses sont grosses et par conséquent le risque de les cathétériser est plus grand et leur surface d'irrigation plus importante. Ils recommandent donc de pratiquer l'injection dans les quadrants supéro-interne ou supéro-externe, le plus loin possible de ce point d'émergence : sans doute les rameaux artériels y sont plus nombreux mais bien moins gros,

donc on a moins de chance de les cathétériser et leur surface d'irrigation étant restreinte, l'accident restera plus localisé.

Dans la région ainsi précisée, on évitera avec grand soin les nodosités et les zones sclérosées; on sait que les vaisseaux de néo-formation immobilisés dans la gangue scléreuse ne fuient pas devant l'aiguille.

Pour pratiquer l'injection, on enfonce d'abord l'aiguille sans y adapter d'emblée la seringue, et on attend quelques secondes pour voir s'il n'y a pas émission de sang, indiquant l'atteinte vasculaire. Encore faut-il, pour permettre cette hémorragie d'alarme, que l'on ait une aiguille d'assez gros calibre (FERNET) dont on ait vérifié la parfaite perméabilité, et est-il nécessaire d'attendre un temps suffisant. SÉZARY recommande en outre de retirer alors l'aiguille de quelques millimètres, car, en cas de transfixion, cette manœuvre permet l'hémorragie révélatrice.

Puis on adapte la seringue sur l'aiguille et on aspire un peu pour faciliter la sortie du sang, au cas où la faible pression n'aurait pas permis l'émission spontanée.

Enfin on pousse l'injection en se gardant bien, ce faisant, d'enfoncer l'aiguille; si peu que ce soit, cela peut suffire à piquer une artériole. On injectera très lentement; « en dormant sur la seringue » selon le conseil de BROCQ : de cette façon les signes d'alarme, douleur progressivement croissante accusée par le malade, résistance anormale perçue par l'opérateur pourront faire arrêter l'injection en temps utile. Il est certain aussi que l'injection trop rapide se fait sous forte pression, ce qui favorise le spasme (TOURNIAIRE).

Sans doute, malgré ces précautions la Dermite peut se produire. Elles ne sont cependant nullement négligeables dans cet acte médical modeste qu'est l'injection intramusculaire, surtout chez les malades dont les tissus sont profondément modifiés par un traitement déjà ancien. Elles permettront le plus souvent d'éviter un accident toujours pénible pour le malade, susceptible d'évolution grave, et de règle fâcheux pour la conduite ultérieure du traitement.

LA THÉRAPEUTIQUE DES STOMATITES MÉDICAMENTEUSES AU COURS DES TRAITEMENTS ANTISYPHILITIQUES

PAR

L. LAFOURCADE

Ancien Interne des Hôpitaux,
Assistant à l'Hôpital Saint-Louis.

Une question domine à l'heure actuelle toute la thérapeutique antisyphilitique, celle de la continuité et de l'intensité du traitement. Toute syphilis récente, sitôt dépistée, sera mise immédiatement au traitement et celui-ci devra être le plus intensif, le plus prolongé possible.

Mais des complications peuvent survenir, ne relevant pas de la maladie elle-même, mais de l'emploi des différents agents thérapeutiques utilisés. Le praticien devra avoir constamment présent à l'esprit que ces complications tirent leur importance, non seulement de leur gravité intrinsèque, mais encore de l'obstacle qu'elles peuvent constituer à la continuation du traitement antisyphilitique.

Parmi les complications, il faut citer au premier plan les *stomatites médicamenteuses*, relativement fréquentes et qui feront l'objet de cet article. Les différents médicaments usités contre la syphilis : mercure, bismuth et arsenic, peuvent tous trois à titre divers être cause de stomatite. Quoique ces stomatites d'étiologie différente présentent dans certains cas des tableaux cliniques semblables, elles se distinguent le plus souvent les unes des autres par des particularités assez précises. Quitte à nous répéter, nous les étudierons successivement suivant leur étiologie. Chaque forme étiologique, quel que soit l'aspect clinique pose un problème thérapeutique différent, tant pour le traitement de la stomatite elle-même, que pour celui de la syphilis et la continuation de ce dernier importe autant que les soins buccaux ou dentaires.

I. La stomatite mercurielle

Nous connaissons tous la description de la stomatite mercurielle que Fournier a faite magistralement. Il en distinguait deux sortes différentes, l'une servant souvent de prélude à l'autre : *la stomatite d'alarme* et la *stomatite mercurielle véritable.*

Aujourd'hui, l'on emploie surtout comme préparation mercurielle contre la syphilis : le cyanure de mercure, solution aqueuse soluble utilisée par voie intraveineuse et l'huile grise, suspension huileuse insoluble, utilisée seulement en injection intramusculaire profonde. Ces deux corps produisent cliniquement des stomatites différentes qui s'opposent point par point au point de vue clinique, pathogénique, pronostique et thérapeutique.

1. **La stomatite du cyanure de mercure** débute quelques heures après l'une des premières injections, souvent même après la première. Des phénomènes douloureux et congestifs se produisent au niveau des gencives et les symptômes se complétant, elle prend le type de la classique « **stomatite d'alarme** » de Fournier. Ses caractères sont le déchaussement de la gencive enflammée, soit autour d'une grosse molaire inférieure, soit autour d'une dent cariée, soit au niveau des incisives médianes inférieures. Cette affection reste le plus souvent locale. L'état général demeure excellent et à la suite du traitement judicieux, tous les phénomènes inflammatoires rétrocéderont rapidement. Cette stomatite est cliniquement purement infectieuse et sa pathogénie s'explique parfaitement par la notion du **biotropisme** que notre Maître Milian a si lumineusement mis en évidence. C'est en effet le plus souvent au début d'un traitement que se produit cette stomatite, avant qu'il ne puisse y avoir intoxication et c'est **toujours** au niveau d'un point d'infection qu'elle commence. Il y a donc là réveil d'une infection latente avec exaltation d'un germe dont le patient est porteur.

Pour que cette stomatite infectieuse puisse guérir, il faudra supprimer toutes les causes d'infection buccale. Il faudra prescrire des soins locaux : bains de bouche, lavages au bock, gargarismes avec un antiseptique oxydant, eau oxygénée, novarsénobenzol, etc. Les dents devront être brossées soigneusement trois ou quatre fois par jour. Si du fait de la douleur cela était impossible, on les nettoiera avec une boulette de coton montée sur une allumette et trempée dans l'eau oxygénée. Les ulcérations, s'il en existe, seront touchées à l'acide chromique ou trichloracétique pur. On appliquera sur les gencives un collutoire au novarglycérine ou encore au bleu de méthylène selon la formule suivante :

Bleu de méthylène	1 gramme.
Glycérine	5 grammes.
Eau distillée....	5 grammes.

De plus la bouche devra être confiée immédiatement au spécialiste pour un détartrage prudent. Le tartre favorise toujours la stomatite et s'il y a lieu il faudra extraire chicots et dents cariées. On est donc obligé de faire faire en pleine stomatite les soins dentaires qui auraient dû être exécutés avant le début du traitement antisyphilitique.

Les soins étant apportés à la bouche il faudra malgré le paradoxe apparent continuer le traitement mercuriel. Sous aucun prétexte, il ne faut dans ce cas arrêter le traitement de la syphilis. Toutes les causes de stomatite ayant disparu, celle-ci guérira presque toujours malgré la continuation du traitement, apportant les preuves de sa nature biotropique.

2. **La stomatite de l'huile grise** est infiniment plus grave que la stomatite du cyanure. Les seuls cas mortels d'intoxication mercurielle médicamenteuse qu'on signale encore aujourd'hui sont toujours dus à l'huile grise.

Elle emprunte le tableau de la « stomatite mercurielle véritable » de Fournier. Elle évolue cliniquement sous trois formes : légère, moyenne, grave. Le début en est souvent tardif, après la sixième ou la septième injection, souvent même après la fin de la série. Il se fait parfois avec les signes de stomatite d'alarme que nous avons décrits, mais ces symptômes évoluent souvent rapidement et prennent un caractère de gravité beaucoup plus marqué. Parfois une salivation continuelle attire l'attention, salivation extrêmement abondante, véritable « ptyalisme mercuriel » d'odeur très fétide. Cette sialorrhée s'accompagne de douleurs gingivales vives avec gonflement de toute la muqueuse buccale. L'examen de la bouche permet de constater le décollement de tout le bord des gencives avec issue de pus à la pression de l'abaisse-langue, manœuvre souvent très douloureuse. Au bout de quelques heures ou de quelques jours on constatera l'apparition d'érosions ou d'ulcérations multiples, saignantes, pseudo-membraneuses et suppurantes. Parfois les symptômes plus marqués d'un côté que de l'autre prennent le type d' « hémi-stomatite ». Cette prédominance se fait sentir du côté où le malade a l'habitude de dormir, du fait de la stagnation de la salive dans une partie de la bouche. Les symptômes fonctionnels augmentent souvent très rapidement, donnant parfois lieu à un trismus qui interdit tout examen. Les ulcérations se multiplient rapidement dans la bouche, sur les gencives, sur les joues et parfois même sur la langue. L'adénopathie cervicale est de règle, les ganglions sont engorgés, durs, douloureux à la pression. L'état général évolue parallèlement à la plus ou moins grande gravité des lésions locales. Il est parfois très touché, l'état buccal rend toute déglutition et toute alimentation impossibles, la fièvre est élevée, les urines sont rares, albumineuses. L'anémie est toujours de règle. La stomatite pouvant s'aggraver encore, le malade meurt souvent épuisé par l'insomnie, la salivation, les hémorragies

D'autres fois on assistera à l'évolution d'une **stomatite gangréneuse et nécrotique d'emblée:** elle débute par une ulcération plus ou moins grande siégeant sur la muqueuse gingivale, sur une amygdale, sur un pilier ou un point quelconque du pharynx. Cette ulcération continue son évolution en s'étendant en largeur ou en profondeur pour arriver au sphacèle du tissu cellulaire du cou, à la nécrose du maxillaire inférieur ou à l'ulcération d'un vaisseau important. Les signes généraux sont d'emblée graves et le malade peut être emporté rapidement. Lorsque le malade guérit, l'évolution de ces stomatites graves de l'huile grise est toujours très longue, pouvant durer plusieurs mois. Le pronostic doit être d'autant plus réservé, que l'état général du malade peut rendre pendant plusieurs mois la poursuite de tout traitement antisyphilitique impossible.

On voit donc la gravité très grande de cette stomatite. Le mécanisme en est différent de celui de la stomatite du cyanure. Il ne s'agit plus d'une stomatite infectieuse mais d'une **stomatite toxi-infectieuse.** C'est dire que le mauvais état de la bouche seul ne peut être incriminé. Il faut penser aux tares antérieures du sujet et en particulier à la possibilité d'un mauvais fonctionnement rénal. Les glandes salivaires remplissent alors un rôle vicariant pour l'élimination du mercure, d'où la présence de toxique en grande quantité dans la bouche et de cette saveur métallique spéciale sur laquelle insistent souvent les malades.

Le traitement de cette stomatite sera délicat et difficile. Il devra être avant tout **local.** Si possible les lavages de la bouche, les attouchements antiseptiques devront être multipliés. Mais bien souvent ces traitements locaux n'ont aucune action, de plus le mauvais état général du malade fait qu'il est épuisé par leur répétition. Le traitement devra également être **général.** Il faudra veiller aux défaillances cardiaques, lutter contre l'infection générale par l'électrargol ou les vaccins.

Les lésions de gangrène buccale peuvent être justiciables de sérum antigangréneux. Enfin dans les cas de grande anémie il faut toujours songer à la possibilité de transfusion sanguine qui agira également comme eutrophique général puissant. Le traitement dans certains cas pourra être **chirurgical.** La question de l'intervention peut se poser quand on sait que toute la gravité de la stomatite de l'huile grise est due à la persistance dans la profondeur des muscles fessiers de dépôts mercuriels en nature qui continuent pendant plus ou moins longtemps à déverser le métal dans l'économie.

Mais cette intervention peut être délicate et il est parfois difficile même à l'examen radiographique de situer avec précision la présence des noyaux mercuriels.

On conçoit également toute la gravité d'une opération chez un malade à l'état général affaibli. A ces différents traitements il faut en ajouter un tout nouveau et qui permettra dans l'avenir d'atténuer le pronostic si grave de cette stomatite. Il consiste dans l'usage du **méthylène sulfoxylate de soude** employé pour la première fois avec succès par notre maître MILIAN et son élève CHAPIREAU (*Société de Dermatologie*, séance du 12 décembre 1935, p. 1762 du Bulletin).

C'est ROSENTHAL qui a montré les propriétés antidotiques de ce corps contre le mercure par l'expérimentation. Alors que la dose mortelle de sublimé pour un chien est de 4 milligrammes par kg. d'animal, il administra à 4 chiens 2 centigrammes de sublimé par kg. d'animal. De un quart d'heure à trente minutes après, il fit une injection intraveineuse de méthylène sulfoxylate de soude et tous les quatre chiens survécurent. Sur quatre chiens témoins il y eut au contraire trois morts. L'action antidotique de ce corps — connu sous le nom de *rongalite* — était donc manifeste. Ce médicament fut essayé chez l'homme avec d'autant plus de confiance que sa toxicité est très faible. La rongalite fut donnée dans dix cas d'intoxication mercurielle accidentelle chez l'homme, de trente minutes à sept heures après l'intoxication. Les dix cas guérirent sans complications. La connaissance de ces faits incitèrent MILIAN et CHAPIREAU à utiliser la rongalite dans un cas de stomatite mercurielle grave due à l'huile grise et localisée à l'amygdale et à la loge sus-amygdalienne. Elle se présentait sous la forme d'une large ulcération décollant en bas l'amygdale et débordant sur la luette; cette ulcération était comblée par un enduit verdâtre très fétide. Dès le début des accidents le traitement habituel des stomatites fut appliqué : grands lavages, gargarismes fréquents, nettoyages de bouche, etc. Des applications locales d'arsénobenzol furent faites également sans résultat. A la suite de ces insuccès MILIAN eut l'idée d'essayer la rongalite par la bouche à la dose de 5 grammes, 7 grammes, puis 10 et 12 grammes par jour en solution aqueuse. Extrêmement rapidement la malade s'améliora au point de vue local et au point de vue général : la fièvre qui était à 39° et au-dessus regagna rapidement la normale. La démonstration de la nature antidotique de la rongalite est incontestable, elle est inscrite sur la courbe de température de la malade de MILIAN et CHAPIREAU. Les deux auteurs traitèrent également une deuxième stomatite grave due à l'arquéritol avec ulcération buccale très éten-

due, gonflement et trismus. La malade s'améliora très rapidement.

On voit donc comme ce nouveau médicament a changé du tout au tout le pronostic, si sombre parfois, de la stomatite mercurielle grave. Il peut être administré jusqu'à guérison à la dose de 10 grammes par jour. Le seul inconvénient signalé par MILIAN dans son observation fut une diarrhée légère. Néanmoins la rongalite semble être la meilleure thérapeutique, neutralisant progressivement par son pouvoir antidotique les quantités de mercure éliminées dans l'organisme par les noyaux intrafessiers. Il lui manque seulement l'expérience et l'épreuve du temps. Nous pensons que de nouvelles observations viendront confirmer les très beaux résultats obtenus par MILIAN.

Quant au traitement antisyphilitique, il sera dans ces cas graves très difficile à poursuivre. Dans une stomatite en partie toxique on ne peut naturellement songer à continuer le traitement par le mercure ou le bismuth. Seuls les arsenicaux pourront être tentés, sans qu'il soit possible d'édicter des règles précises. Il s'agit là de cas d'espèce. Seul l'état local et l'état général du malade permettront de savoir si on peut ou non continuer par la médication arsenicale. Néanmoins devant la gravité de la stomatite, le praticien ne devra pas perdre de vue la gravité de la syphilis elle-même pour reprendre le traitement de cette dernière dès qu'il sera possible.

*
**

II. — LA STOMATITE BISMUTHIQUE

Nous n'aurons que peu à dire de cette stomatite qui survient dans les mêmes conditions que la stomatite mercurielle.

Il faut cependant signaler l'existence d'un **liséré bleu gingival** bismuthique analogue au liséré saturnin qui s'observe au bout de quelques injections médicamenteuses. Il est dû à un dépôt du métal dans les papilles du derme. Constitué par un trait fin ou par un liséré plus ou moins large gris bleuâtre foncé au niveau du collet des dents, il siège plus particulièrement à la mâchoire inférieure sur une ou plusieurs dents et peut intéresser plus rarement mais non exceptionnellement la gencive sur toute son étendue. Des taches de même coloration plus ou moins étendues, plus ou moins nombreuses peuvent se rencontrer sur la muqueuse jugale plus particulièrement au voisinage des orifices des canaux de STÉNON ou sous la langue. Liséré et taches sont très fréquents, à peu près inévitables au cours d'un traitement d'activité suffisante et ils peuvent persister pendant des mois, mais parfois se résolvent plus rapidement.

Ce liseré ne doit pas du tout être considéré comme un signe d'alarme prémonitoire de la stomatite, ce n'est qu'un simple tatouage de la muqueuse; des malades présentant un liseré ne font jamais de stomatite et d'autres malades peuvent faire une stomatite sans avoir jamais présenté de liseré. C'est là donc un inconvénient sans gravité, mais inesthétique et révélateur du traitement. Pour cette raison certains malades se refusent désormais à subir un nouveau traitement bismuthique. On pourra débarrasser très rapidement le malade de cet ennui en faisant appliquer par le stomatologiste la technique de FARGIN-FAYOLLE, qui consiste dans l'incision du bord gingival libre, perpendiculairement à celui-ci :

La symptomatologie de la stomatite bismuthique est des plus banales. On y retrouve toutes les formes de la stomatite mercurielle depuis la gingivite banale, simple gonflement douloureux et inflammatoire des gencives, jusqu'à la forme végétante, ulcéreuse et gangréneuse. Néanmoins, cliniquement on pourra schématiquement opposer deux formes un peu différentes.

1. **La stomatite des bismuths lipo et hydrosolubles** souvent précoce survenant après deux ou trois injections. Elle prendra le type de la stomatite bien localisée, analogue à la stomatite du cyanure de mercure, mais elle peut exister également au niveau de la langue et des joues. On constatera des ulcérations et de la pigmentation. Son évolution est rapide surtout quand elle est traitée précocement, la guérison survient en général dans une dizaine de jours.

2. **La stomatite des bismuths insolubles** est au contraire très tardive, ses signes en sont calqués sur la stomatite de l'huile grise. Le début est progressif se fait par de la sialorrhée avec fétidité de l'haleine et souvent dysphagie ou trismus. Localement on constatera à la face interne des joues, souvent près des grosses molaires ou sur la langue des ulcérations à bords noirâtres à fond pseudo-membraneux. Le malade est pâle, fatigué, fébrile; il y a souvent albuminurie. Cette stomatite n'affecte jamais cependant la gravité de la stomatite de l'huile grise : correctement traitée elle peut guérir en général dans les délais de vingt jours à un mois.

Les stomatites sont le plus souvent dues à un état infectieux préexistant et à l'élimination du bismuth par la muqueuse buccale. Bien entendu il faudra abandonner le bismuth et prescrire les soins de bouche habituels, lavages fréquents, bains de

bouche, gargarismes, attouchements aux collutoires novar-glycérine ou bleu de méthylène dont nous avons donné la formule antérieurement. La mise en état de la bouche devra être confiée au spécialiste et la conduite à tenir est discutable. Tout dépendra de l'état local et de l'état général du sujet. Le stomatologiste jugera s'il doit ou non opérer l'extraction des chicots dentaires ou des dents cariées. En tout cas le détartrage doit être le plus précoce possible.

La bouche mise en état, la thérapeutique locale suffit en quelques jours à entraîner la guérison. Mais cette stomatite apporte toujours dans le traitement une interruption le plus souvent inopportune, si bien qu'il est souhaitable d'accélérer la guérison de la stomatite sans pour cela suspendre le traitement antisyphilitique. C'est dans ce double but que Lebourg et Prunet (*Bulletin de la Société de Dermatologie*, 1934, p. 690) ont utilisé avec succès **le cyanure de mercure**. On sait qu'injecté à la dose habituelle d'un centigramme par jour, le cyanure a une action remarquable sur les stomatites ulcéreuses de cause locale. De même dans les cas de stomatite bismuthique, les injections de cyanure renouvelées tous les jours ou tous les deux jours ont paru très notablement accélérer la régression des lésions. Après la première injection, il n'est pas rare de noter la disparition des signes fonctionnels et la chute du sphacèle qui recouvre les ulcérations; au bout de deux jours la cicatrisation commence. En trois ou quatre jours, selon l'importance des lésions, la guérison est obtenue. Il ne subsiste plus qu'un aspect érosif là ou siégeaient les ulcérations.

Le plus souvent, le cyanure de mercure accélère donc très notablement la guérison de la stomatite du bismuth et, fait d'importance majeure, il permet de continuer le traitement de la syphilis à la dose habituelle. La série de cyanure finie, on pourra passer sans inconvénient au novarsénobenzol. Cette stomatite qui pouvait avoir la valeur d'un accident grave pour la continuation du traitement se réduit à un simple incident, d'ailleurs assez pénible pour les malades.

III. — La stomatite arsenicale

A l'inverse des stomatites mercurielle et bismuthique, relativement fréquentes, la stomatite arsenicale est très rare, mais il est nécessaire de bien la connaître. Nespoulous en rapporta un cas en 1912; Clément Simon et Poupardin rapportèrent un cas de mort en 1922. Depuis il en existe une vingtaine d'obser-

vations dans la littérature. Toute sa gravité réside en ce qu'elle apporte toujours un obstacle au traitement antisyphilitique. Il faut bien la connaître pour interpréter judicieusement ses aspects et ne pas contraindre sans discernement le malade à un repos inopportun.

Elle survient aussi bien à la suite du traitement intraveineux que du traitement intramusculaire ou buccal. C'est le plus souvent au cours de la première série après l'injection de 0,60 ou 0,75, quelquefois après 0,90. Le début est brusque, le lendemain de l'injection, par une sensation de dysphagie ou de brûlure au niveau de la gencive. L'examen permet de constater une rougeur diffuse de la muqueuse buccale, de la face interne des joues, des gencives, du voile du palais; la réaction ganglionnaire est marquée. On a tout le tableau clinique d'une stomatite aiguë catarrhale qui rétrocède et peut même guérir à l'injection suivante. D'autres fois elle peut récidiver et prendre le type de stomatite ulcéro-membraneuse aiguë avec extension aux gencives, aux arcades alvéolaires, au voile, aux amygdales, avec symptômes généraux marqués, fièvre, albuminurie. Il faut signaler aussi une forme toute particulière et très grave à début brutal d'ostéomyélite avec dysphagie intense, température à 40°, réaction cellulaire faciale généralisée. Cette forme évolue en 4 ou 5 jours, les séquestres s'éliminent, il y a nécrose du maxillaire, le pronostic est grave. Mais le plus souvent on a affaire à des formes frustes ne durant que quelques heures, se limitant à une stomatite catarrhale, à une angine rouge, à de la congestion gingivale avec agacement dentaire.

Le traitement visera donc à guérir la stomatite sans interrompre la cure antisyphilitique : le traitement local sera le même que pour les autres stomatites; s'il s'agit d'une stomatite catarrhale légère ou d'une stomatite ulcéro-membraneuse avec association furo-spirillaire, on pourra continuer le 914; si au contraire un examen bactériologique de la bouche révèle la présence de microbes pyogènes banaux, on pourra abandonner le 914 pour le cyanure de mercure.

La bouche devra être mise en état le plus rapidement possible, les extractions nécessaires seront opérées par le spécialiste. Si on a affaire à une forme grave avec troubles généraux, il sera nécessaire pendant la période aiguë d'interrompre complètement toute thérapeutique antisyphilitique.

***

IV. — Les stomatites polymédicamenteuses

C'est le nom qu'on peut donner aux stomatites survenant au cours des traitements mixtes conjugués. Elles sont toujours tardives. Cliniquement les types les plus divers peuvent se voir, nous ne reprendrons point leur description; leur évolution est toujours très longue. La pathogénie de ces stomatites est très compliquée et intriquée. Selon la prédominance de tel ou tel facteur on aura une pathogénie différente mais qui sera le plus souvent mixte. La thérapeutique consistera uniquement dans des soins locaux de bouche habituels. La complexité de ces cas fait que le traitement antisyphilitique doit toujours être interrompu et c'est là, à notre avis, un reproche important que l'on peut faire au traitement mixte conjugué. Lorsqu'il survient une complication, on ne sait plus à quel agent thérapeutique en attribuer la paternité, d'ou obligation de cesser tout traitement.

Traitement prophylactique

C'est là, le meilleur traitement des stomatites : les soins préventifs éviteront tout accident buccal sérieux.

Il faudra ne jamais commencer un traitement antisyphilitique sans que le malade présente une bouche en état aussi parfait que possible. Les points de carie devront être obturés, les dents seront détartrées, la pyorrhée alvéolo-dentaire si elle existe devra être traitée.

Les dents seront brossées quatre fois par jour, matin et soir et surtout après chaque repas, les particules alimentaires demeurant dans les interstices dentaires pouvant être le point de départ d'infections; les pâtes spécialisées à base de stovarsol sont à recommander. Le soir on pourra prescrire un nettoyage des dents avec une poudre lourde à réaction alcaline qui détruit le tartre. En voici une formule :

Borate de soude..............	10 grammes.
Chlorate de potasse...........	30 grammes.
Carbonate de chaux...........	30 grammes.
Carbonate de manganèse.......	30 grammes.
Menthol......................	0 gr. 25

Les appareils de prothèse seront désinfectés avec une solution aqueuse de lusoforme à 50 %.

Enfin l'examen général du malade fera voir s'il existe des tares organiques, en particulier rénales. Il faudra tenir compte de celles-ci pour la nature du médicament à employer pour les doses à faire, le rythme et la voie d'administration.

Toutes ces conditions étant remplies, on pourra avoir le plus grand espoir, à la grande satisfaction du malade et du médecin, de conduire correctement jusqu'à guérison le traitement d'une syphilis.

LES LIVRES NOUVEAUX

Une nouvelle syphilis nerveuse. Ses formes cliniquement inapparentes, par Paul Ravaut.

L'Etude biologique du liquide céphalo-rachidien des syphilitiques tient une place très grande dans l'œuvre scientifique de Ravaut. Dès la sortie de l'internat jusqu'à la fin de ses jours, Ravaut s'y est acharné avec une méthode rigoureuse et une accumulation de faits considérables.

Le couronnement de cette grande expérience s'échelonnant sur trente années consécutives se trouve exposé dans le beau livre intitulé : « Une nouvelle syphilis nerveuse ».

Ravaut relate comment, d'abord avec son maître Widal et ensuite seul dans le service de Thibierge, il a étudié systématiquement le liquide céphalo-rachidien des syphilitiques secondaires et tertiaires et des hérédo-syphilitiques.

L'idée géniale de Ravaut consistait de déceler l'existence des lésions latentes inapparentes révélées uniquement par l'examen du liquide céphalo-rachidien. C'est ainsi qu'il a permis, non seulement de prévoir l'éclosion des manifestations cliniques, mais encore de les prévenir en traitant les malades en apparence sains au point de vue de leur système nerveux.

Une biopsie prophylactique du névraxe fut ainsi créée.

Ravaut s'appuyant sur une statisque de plus de mille sujets ponctionnés à divers stades de leur maladie, a choisi la fin de la troisième année comme étant le moment le plus propice pour pratiquer la ponction lombaire dans les cas où l'on ne peut faire qu'une seule rachicentèse.

Les signes biologiques de la syphilis nerveuse latente ne peuvent être révélés que par l'étude du liquide céphalo-rachidien.

L'étude du sang (formule sanguine, réactions de fixation) n'est pas d'un grand secours pour connaître l'état du système nerveux. Il n'y a pas de parallélisme entre les réactions du sang et celles du liquide céphalo-rachidien.

Les réactions physiques (aspect, tension, viscosité, etc.) du liquide céphalo-rachidien sont inconstantes et moins importantes que les modifications suivantes : les réactions cytologiques, chimiques et physico-chimiques.

Dans les réactions cytologiques, Ravaut attache moins d'importance au nombre des cellules qu'à leur qualité, mise en évidence par la coloration vitale au moyen de la pyronine. Ainsi les lymphocytes et les moyens mononucléaires comportent un pronostic favorable. Même s'ils sont abondants, ils disparaissent avec le traitement. Au contraire, les réactions à plasmazellen, à éléments polymorphes indiquent un pronostic plus réservé, même si leur nombre est réduit.

Des réactions chimiques, Ravaut préfère le dosage global des albumines, selon le procédé de Ravaut et Boyer, à la recherche isolée des globulines.

Enfin, parmi les réactions physicochimiques, il emploie couramment la réaction de fixation de Bordet-Wassermann, les réactions de floculation de Vernes, de Kahn, et parmi les réactions colloïdales celle au benjoin, la plus simple de toutes.

De toutes ces modifications, l'hypercytose est la première en date, les réactions physio-chimiques sont les dernières.

Si elles peuvent toutes disparaître complètement par le traitement, il arrive que l'intégrité absolue fasse défaut réalisant ainsi la persistance des réactions résiduelles et surtout l'hyperalbuminose.

Cette longue étude minutieuse du liquide céphalo-rachidien a permis à Ravaut de modifier la conception générale de la syphilis nerveuse. Outre ces formes cliniques proprement dites, il distingue les réactions latentes curables à disparition définitive sans jamais être suivies de signes cliniques et les réactions latentes précliniques précédant de 5 à 10 ans les signes cliniques.

L'existence de formes nouvelles est prouvée par des constatations anatomiques de méningo-vascularite et microbiologiques par la présence de spirochètes (Ravaut et Ponselle, Sézary, Benda, etc.).

Contrairement à Dujardin, qui rattache ces réactions à une origine sanguine, traduisant simplement un trouble de la perméabilité du liquide céphalo-rachidien, Ravaut admet qu'elles sont l'expression de désordres locaux, méningo-vasculaires et parenchymateux.

L'hypercytose est une réaction méningo-vasculaire, les réactions de fixation et colloïdales expriment l'atteinte du parenchyme, l'hyper-albuminose est l'apanage des altérations des méninges et du parenchyme.

La syphilis latente du système nerveux peut se manifester, très rarement il est vrai, dès la période du chancre, même avant l'apparition des séro-réactions. Elle est surtout fréquente dans la syphilis secondaire et pendant les deux premières années de l'affection. Le névraxe est alors atteint à la manière des autres viscères c'est-à-dire temporairement. A la période tertiaire les réactions peuvent être des séquelles de la période précédente ou des lésions persistantes, évolutives et chroniques. Il en est de même dans la syphilis héréditaire.

Malheureusement, quelle que soient l'intensité des réactions et la période à laquelle on les constate, il est impossible, en l'absence de signes cliniques, de dire quelle en sera l'évolution. D'où la sanction pratique de plus haute importance, de mettre en œuvre le traitement aussitôt la réaction du liquide céphalo-rachidien constatée, indication absolument formelle.

Dans les derniers chapitres Ravaut aborde l'étude du pronostic des réactions partielles ou complètes, l'étude de la pathogénie, de l'origine toujours discutée de ces réactions, méningo-vasculaire ou parenchymateuse, et enfin le traitement prophylactique de la syphilis nerveuse latente qui, à l'avis unanime, réside dans l'application correcte du traitement de la syphilis primo-secondaire.

HOROWITZ.

INFORMATIONS

Congrès de la goutte et de l'acide urique

Le compte rendu des travaux du *Congrès de la Goutte et de l'Acide Urique*, qui s'est tenu à Vittel les 14, 15 et 16 septembre 1935, vient de paraître en un luxueux volume de plus de 650 pages.

Les travaux y sont groupés en cinq sections : clinique, biologique, hydrologique, thérapeutique et expérimentale, et sont condensés en une vingtaine de rapports magistralement traités, auxquels font suite de très nombreuses et intéressantes communications.

Cet imposant monument consacré à la goutte constitue certainement la mise au point la plus complète des problèmes — souvent encore irrésolus — que soulève l'histoire de cette mystérieuse diathèse.

A ceux que la goutte intéresse, la lecture de cet ouvrage est éminemment recommandable.

Rappelons qu'il est envoyé gracieusement à tous les médecins qui en font la demande par la *Société générale des Eaux Minérales de Vittel* (Vosges).

Le Gérant: G. DOIN.

Sté Gle d'Imp. et d'Ed., 1, rue de la Bertauche, Sens. — 5-36.

BULLETIN GÉNÉRAL DE THÉRAPEUTIQUE

SOMMAIRE DU N° 4 — 1936

CHRONIQUE

LE TRAITEMENT DU DIABÈTE SUCRÉ CHEZ L'ENFANT

PAR

ROBERT CLÉMENT

La découverte de l'insuline a profondément modifié le traitement et le pronostic du diabète infantile.

D'une maladie aiguë, progressive, rapidement et inexorablement mortelle, le diabète de l'enfant est devenu, grâce à cette médication, un état, certes toujours grave et menaçant, mais susceptible de se prolonger pendant de longues années et de permettre une vie à peu près normale. Cette transformation a posé de nouveaux problèmes.

Pour se poursuivre aussi longtemps et à moindres frais pour

l'organisme, la cure insulinienne et diététique doit être minutieusement dosée et strictement disciplinée. Tous les facteurs adjuvants qui permettent une économie d'insuline et une meilleure résistance de l'organisme aux infections et aux fatigues, qui sont des éléments d'aggravation, doivent être envisagés et utilisés.

Enfin, il ne faut pas oublier que l'**enfant est un organisme en voie de croissance et que son régime doit tenir compte de ce fait** et lui apporter toujours les substances qui sont nécessaires à son complet développement pondéral, statural et psychique.

Le distingué professeur de la clinique pédiatrique de Padoue, G. Frontali, a bien voulu nous envoyer les remarques judicieuses qu'il a faites en soignant ses jeunes diabétiques. Ayant étudié d'une façon systématique la glycémie et la glycosurie des jeunes sujets soumis au traitement insulinien, il a pu se rendre compte par quelles oscillations passait la glycémie au cours des 24 heures et au cours de l'année chez le même malade. Le taux du sucre sanguin peut descendre au-dessous de la normale (parfois alors même que la glycosurie persiste) 3 ou 4 heures après l'injection d'insuline et donner lieu à des signes d'hypoglycémie. Il peut aussi s'élever jusqu'à 2 et 3 grammes pour mille à d'autres heures du jour, spécialement le matin à jeun. Ces recherches montrent l'importance qu'il y a à **fractionner les doses d'insuline,** à les proportionner toujours aux hydrates de carbone ingérés et à **répartir judicieusement dans les 24 heures, les hydrates de carbone autorisés.**

Ces accidents et les grandes oscillations du taux glycémique dans la journée témoignent d'une atteinte profonde de la fonction insulinienne et de troubles sévères de l'appareil régulateur de l'utilisation et de la combustion des hydrates de carbone. Les oscillations de la glycémie sont moins grandes et les accidents d'hypoglycémie, moins à craindre lorsque le pancréas jouit encore d'une activité résiduelle suffisante.

Comme nous, G. Frontali arrive à la conclusion pratique qu'il est préférable de donner plutôt des hydrates de carbone en léger excès, quitte à laisser subsister une petite glycosurie permanente, qui ne semble pas très dangereuse. On évite ainsi les accidents d'hypoglycémie qui, autrement, peuvent survenir à la moindre erreur dans le régime, ou dans le dosage ou l'horaire de l'insuline injectée, et, d'autre part, ces hydrates de carbone en léger excès semblent précieux pour maintenir le bon état général et la croissance normale de l'enfant.

Le professeur G. Fanconi et M. L. Grivel, de Zurich, ont eu l'heureuse idée de fournir aux enfants les **hydrates de carbone qui leur sont nécessaires sous forme de fruits.** Il semble que les hydrates de carbone des fruits soient infiniment mieux tolérés que les autres et que dans le métabolisme complexe des hydrates de carbone, des graisses et des protides, les sucres de fruits jouent un rôle favorable.

Ils préconisent une cure exclusive de fruits et de légumes au début du traitement du diabète infantile et ce régime leur a donné des résultats extrêmement intéressants qui semblent se rapprocher un peu des heureux effets obtenus par Allen, avec ses journées de jeûne ou de demi-diète aux fruits et aux légumes verts.

Ces intéressantes constatations nous aideront certainement dans l'institution d'un régime agréable et bien supporté par les enfants.

On trouvera dans l'article documenté de Mlle G. Dreyfus-Sée, toutes les indications précises utiles pour donner à chaque enfant le régime compatible avec son âge et sa maladie et pour doser d'une façon adéquate l'insuline nécessaire.

On n'oubliera pas de fournir toujours à l'enfant une ration largement suffisante et riche en toutes les vitamines pour qu'il réalise une croissance normale. La balance est un instrument indispensable pour soigner un diabétique et se rendre compte que le régime et les doses d'insuline sont bien adaptées aux besoins de l'enfant et au degré de sa maladie.

Très sagement, G. Frontali s'est inquiété des troubles que peut engendrer un emploi continu de l'insuline pendant de longues années, notamment sur l'équilibre humoral et le métabolisme phospho-calcique. Dans un cas il a eu l'occasion de constater à la suite d'un coma diabétique traité par l'insuline, une crise d'hypocalcémie avec signes de tétanie manifeste, mais il semble que ces accidents doivent être mis sur le compte des troubles humoraux de l'acidocétose et non de l'insuline.

Les recherches expérimentales de ses élèves Pavant et Perrin ont montré que l'insulinothérapie provoque une élévation de la calcémie et un abaissement du phosphore inorganique du sang. Comme chez le sujet diabétique la tendance est inverse, il est probable qu'il se fait un équilibre et que l'insuline peut être employée très longtemps sans provoquer de ce côté de désordres graves.

Chez les enfants au-dessous de 2 ans, atteints de diabète et

traités par l'insuline, on ne constate pas de signes de rachitisme, ce qui ne manquerait pas de produire s'il existait une perturbation importante dans le métabolisme phospho-calcique, sous l'influence du traitement insulinien.

L'insuline administrée à doses suffisantes, semble avoir un effet eutrophique. Chez les enfants dont le régime et le traitement insulinien sont bien proportionnés, et strictement appliqués sans la moindre défaillance, l'état de nutrition est parfait, la croissance parfois au-dessus de la normale, les infections cutanées ou autres rares. Dans le traitement du diabète infantile, il vaut mieux pécher par excès dans les doses d'hydrates de carbone et d'insuline que par insuffisance, car, ce qui est le plus à craindre à présent, outre les infections intercurrentes, toujours très graves par elles-mêmes et laissant après elles une aggravation du diabète, c'est la tuberculose.

Pour obtenir un bon état général, une meilleure utilisation des hydrates de carbone, des graisses et des albumines ingérés et par conséquent l'emploi de doses minimum d'insuline, il ne faut négliger aucun des procédés adjuvants. L'adjonction au régime d'une certaine quantité de **vitamine B,** dont on sait l'heureux effet dans le métabolisme des glucides, et dont l'organisme a d'autant plus besoin que la ration est plus riche en hydrates de carbone, est toujours favorable.

Le bon fonctionnement du foie et de l'intestin joue également un rôle favorable. On trouvera dans le très intéressant article de H. WALTER, des renseignements sur ce qu'on peut attendre des **cures hydrominérales** dans le traitement et la prophylaxie du diabète infantile.

Nous avons cru bien faire en insistant sur le rôle important joué dans le traitement du diabète par l'hygiène de la vie, par les **jeux et exercices corporels en plein air** à condition qu'ils soient pratiqués avec modération. Nous avons eu l'occasion de nous rendre compte à plusieurs reprises qu'ils avaient une action favorable sur l'état physique et moral du jeune malade, notamment sur l'appétit, et que grâce à eux le régime pouvait contenir plus d'hydrates de carbone et plus d'albumines, tout en permettant des doses moindres d'insuline.

Judicieusement, et minutieusement traité, le jeune diabétique peut mener une existence à peu près normale et, comme bien d'autres, si nous n'avons pas eu l'occasion de constater de guérison véritable, nous avons pu obtenir de très longues

survies qui se prolongent encore, certains de ces enfants ayant atteint à présent l'âge adulte.

Un problème économique demeure : Le traitement du diabète infantile est extrêmement coûteux et trop d'enfants succombent, ou voient leur état s'aggraver parce que le régime n'a pas pu être strictement surveillé et l'insuline injectée aux doses suffisantes avec la régularité voulue. Nous nous associons au vœu émis par G. FRONTALI, pour que l'**insuline soit fournie gratuitement aux indigents.**

A notre avis, les jeunes diabétiques ne doivent être hospitalisés que lorsque leur état l'exige absolument. Il est bien préférable qu'ils soient soignés dans leur famille et il est indispensable pour cela que l'Assistance publique consente à leur délivrer une ou deux fois par semaine, les doses d'insuline qui leur sont nécessaires et qu'ils recevraient s'ils étaient hospitalisés. Ce faisant, elle réalise une économie considérable si l'on tient compte du prix de journée et du danger de contagion que représente un séjour de plusieurs années à l'hôpital.

OBSERVATIONS SUR LE DIABÈTE SUCRÉ [1] CHEZ L'ENFANT

PAR

le Professeur G. FRONTALI,
Directeur de la Clinique pédiatrique de Padoue.

La fréquence du diabète sucré (en excluant les cas de glucosurie alimentaire bénigne et de diabète rénal) a été, parmi les enfants hospitalisés à la Clinique pédiatrique de Padoue, de 8 cas sur 2.500, soit 3,1 pour mille. Parmi ceux-ci, 7 filles et 1 garçon. Dans 3 cas, il fut possible de retrouver une hérédité similaire évidente, paternelle et maternelle dans 1 cas.

Le début des symptômes a été observé entre la deuxième et la septième année de la vie, si l'on considère comme manifestations initiales l'apparition de la polydipsie, de la polyurie, de la polyphagie et de l'amaigrissement. Outre ces symptômes, l'anamnèse rapporte dans un cas la présence de douleurs occasionnelles dans les membres inférieurs, à type névralgique. Dans un autre cas, la polydipsie, la polyphagie et la polyurie auraient été consécutives à un ictère ayant tous les caractères de l'ictère catarrhal.

Chez tous, faisait contraste avec la polyphagie (telle que les enfants s'éveillaient même la nuit, pour demander des aliments) un état de nutrition insuffisant; tandis que le développement squelettique et les mesures anthropométriques paraissaient normaux.

La peau en général est sèche. Dans 1 cas se détachait la couleur pêche des pommettes et des extrémités (rubeosis diabetica). Dans 4 cas on nota, au cours du traitement, une coloration jaune de la peau, avec des sclérotiques normales (xantosis diabetica) probablement en rapport avec la consommation abondante de légumes verts riches en chlorophylle et en xantophylle.

(1) Nous nous excusons de cette traduction strictement littérale. Nous nous sommes fait scrupule de respecter la pensée de l'auteur dans sa forme aussi bien que pour le fond.

5 fois sur 8, existaient des signes d'adénopathie trachéo-bronchique avec cuti-réaction à la tuberculine positive; chez 1 de ces sujets, on notait en outre une infiltration tuberculeuse parahilaire et du lobe supérieur gauche avec formation cavitaire et crachats bacillifères.

L'examen de l'abdomen révéla dans 5 cas une augmentation du volume du foie de 1 à 4 centimètres au-dessous de l'arc costal, à des âges variant de 2 à 9 ans. Dans 2 cas, en rapport avec les symptômes du coma diabétique, l'hépatomégalie est encore plus marquée, atteignant 7 centimètres sous l'arc costal.

4 sujets — 2 à leur entrée et 2 après leur sortie volontaire de la clinique — présentèrent des symptômes d'acétonémie : dans un cas, des vomissements répétés, l'obnubilation momentanée de la conscience avec un refroidissement des extrémités, à la suite d'une grippe; dans un autre cas, la fillette fut ramenée 7 mois après en état de coma diabétique; elle présentait une torpeur profonde dont l'éveillaient à peine des excitations fortes; les réflexes patellaires étaient absents, les plantaires existaient à peine; les pupilles réagissaient faiblement à l'excitation lumineuse, l'haleine était fortement acétonémique. La ponction lombaire donna issue à un liquide limpide sous une pression normale (15 centimètres au Claude); albumine 1 pour 1.000, Boveri +, Pandy —, Nonne Apelt première et deuxième phase positives, pouvoir réducteur élevé : 1,42 pour 1.000; acétone présent, 34 lymphocytes par millimètre cube (à la cellule de Nageotte), il ne se forme pas de réticulum fibrineux, la recherche du bacille de Koch demeure négative. La glycémie à jeun dans ces conditions était 3,7 pour 1.000. Dans une deuxième ponction lombaire, la glycorachie atteignit 2,89 pour 1.000, tandis que simultanément, la glycémie à jeun était de 3,85 pour 1.000. Par contre, les urines de ce jour-là, d'un volume total de 900 centimètres cubes contenaient seulement 1 pour 1.000 de glucose.

Est à remarquer le fait qu'au cours du coma diabétique, il y ait eu une hyperalbuminorachie marquée avec lymphocytose, indépendamment de tout signe clinique de méningite, et avec un retour rapide aux conditions normales à la suite de la cure insulinienne. On peut penser que l'endothélium vasal, au niveau des plexus choroïdes, soit devenu plus perméable aux albumines du plasma en raison du passage à travers celui-ci d'un pourcentage plus élevé de glucose, ou

de l'intoxication acétonémique. D'autre part, nous avons constaté, comme d'autres observateurs, une diminution de la perméabilité rénale au sucre, puisqu'il présentait dans le sang un taux très élevé dépassant de beaucoup le seuil rénal normal.

Tous nos malades, avant le traitement, ont présenté une polyurie variable de 1.900 à 2.900 centimètres cubes, soit une quantité très inférieure à celle que nous avons observée dans les cas de diabète insipide (qui atteignent facilement 5 à 7 litres par jour). Les urines étaient limpides, jaune clair et présentaient un poids spécifique élevé (variant de 1.025 à 1.035). Elles contenaient dans tous les cas, avant le traitement, du glucose en proportion variant de 5 à 105 pour 1.000, avec élimination de 5 à 150 grammes de sucre en 24 heures.

Dans plusieurs cas, avant le traitement, quelquefois aussi au début de la cure diététique, en rapport avec une forte réduction des hydrates de carbone, on a noté la présence d'acétone dans les urines et, dans d'autres, d'acide diacétique; tandis qu'en général, la recherche de l'acide β-oxybutyrique était négative.

Tous nos sujets furent étudiés au point de vue de la *courbe glycémique*, à jeun et après l'administration d'aliments, avec ou sans insuline, ainsi que d'une façon continue au cours de la journée.

La glycémie à jeun a oscillé entre 1,37 et 3,85 pour 1.000. L'élévation alimentaire a atteint au maximum de 1,82 à 3,11 pour 1.000, présentant la courbe diabétique typique, avec tracé descendant ralenti jusqu'à atteindre le niveau de départ après plus de trois heures et sans présenter l'abaissement hypoglycémique caractéristique de la courbe normale biphasée.

Dans un premier temps, tous nos cas furent soumis à un **traitement diététique** réduisant l'administration des hydrates de carbone progressivement et augmentant d'une façon adéquate, les albuminoïdes et les graisses pour fournir une ration correspondante à des besoins moyens. Avec ce traitement, 2 cas, dans une première période de leur maladie, ont présenté une diminution de la glycosurie jusqu'à zéro, sans présenter d'acétonurie, pendant que le taux de la glycémie à jeun, descendait à des chiffres normaux. On aurait pu penser à une glycosurie alimentaire, si les chiffres de la glycémie à jeun, relativement élevés, n'avaient pas mené décisivement au diagnostic de diabète. En fait, les malades en question nous

sont revenus plus tard, avec des manifestations diabétiques plus accentuées et telles qu'elles ne purent régresser entièrement avec le seul traitement diététique et réclamèrent la cure d'insuline.

Les six autres cas, et aussi les deux susdits, après l'aggravation de leurs symptômes diabétiques, ont présenté, à la suite de la réduction des hydrates de carbone dans le régime, de l'acétonurie, avant que le sucre disparaisse entièrement des urines; tandis que le taux de la glycémie à jeun se maintenait supérieur à la normale.

Dans ces conditions, nous avons considéré comme indiqué d'augmenter immédiatement les hydrates de carbone (sous forme de farineux) dans le régime, jusqu'à supprimer l'élimination d'acétone ou d'acide diacétique.

L'insuline était dosée en tenant compte de ces quantités d'hydrates de carbone, après épreuve glycémique, et injectée deux fois par jour, au moment des repas dans lesquels étaient absorbés les hydrates de carbone.

Sous l'influence d'une quantité adéquate d'insuline, on voyait se réduire la glucosurie jusqu'à des traces ou zéro, tandis que la glycémie à jeun oscillait entre les taux de 2,14 et 1,15 pour 1.000.

Malgré un dosage minutieux, réciproque, des H. de C. contenus dans le régime et de l'insuline injectée deux fois par jour (dans un cas même 3 fois) la détermination continue de la glycémie a permis de constater des élévations du taux du sucre sanguin, ou plutôt des pointes d'hyperglycémie, jusqu'à 2,15 et même 3,31 pour 1.000, accompagnées de glycosurie; et des abaissements du taux glycémique jusqu'à 0,68 et 0,12 pour 1.000, avec des épisodes hypoglycémiques plutôt rares, sans gravité et vite supprimés grâce à l'administration rapide de sucre, le plus souvent par voie buccale, rarement par injection hypodermique de solution glucosée.

A ce propos, il faut noter la rapidité particulière avec laquelle 15 à 20 minutes après l'administration de sucre par la bouche et quelquefois avant, on voit disparaître les symptômes hypoglycémiques, comme s'il ne fallait pas que le sucre ingéré arrive à être intégralement absorbé et passe à travers la circulation portale au foie et de celle-ci, à la circulation générale, mais comme si suffisait l'excitation déterminée par une petite quantité de sucre décomposée et absorbée par l'intestin, pour mettre en activité les mécanismes mobilisateurs du glu-

cose qui, dans l'organisme diabétique, doivent être particulièrement actifs.

Une fois établis, le régime et la dose d'insuline, de telle sorte que soient supprimées l'acétonurie et la glycosurie et que soient évités les incidents hypoglycémiques, ce travail régulateur doit encore être souvent surveillé. Des divers accidents possibles, la cétose est le plus grave, car elle peut préparer le coma. Il faut donc la faire disparaître au plus tôt, même à la condition d'augmenter la glycosurie. L'hypoglycémie peut présenter aussi une certaine gravité et pour cela, il est préférable de s'en tenir aux doses d'insuline qui, sûrement, n'abaissent pas la glycémie à moins de 0,60 pour 1.000. Dans ces conditions, peut persister encore occasionnellement une petite glycosurie qui, selon notre expérience, ne présente aucun inconvénient et a les caractères bénins et probablement la signification d'une glycosurie alimentaire.

Les **maladies intercurrentes,** même les formes légères de la grippe, conduisent facilement à la réapparition et à une augmentation définitive de la glycosurie et surtout de l'acétonurie. De tels troubles ne semblent pas se rapporter seulement à la diminution des *ingesta* et à la réduction prudente de l'administration de l'insuline, mais avec toute probabilité à une diminution de la fonction résiduelle de l'appareil insulaire du pancréas, qui — chez les enfants diabétiques — paraît susceptible d'éprouver par de multiples causes pathogènes un dommage en partie réparable et en partie définitif. Les infections aiguës variées, qui sont survenues durant la période d'observation chez nos sujets (grippe, angines lacunaires, angine diphtérique, varicelle) ont été régulièrement suivies d'une élévation, en partie permanente, du taux de la glycémie à jeun et d'une augmentation des besoins en insuline injectée thérapeutiquement.

D'autre part, le **changement des saisons** conduit régulièrement à une modification des doses thérapeutiques d'insuline, surtout au printemps et à l'automne, nécessitant une augmentation de l'insuline au passage de l'été à l'hiver et inversement, une réduction du médicament au passage de l'hiver à l'été. Avant d'obtenir un équilibre, on note des pé-

riodes d'oscillation dans lesquelles la régulation est moins facile.

Nous sommes amenés à considérer ces modifications comme une expression des variations que subit l'équilibre hormonal en rapport avec les saisons. Cela implique que dans aucun de nos cas l'appareil insulaire ne pouvait être considéré comme inactif; d'autre part il faut tenir compte de l'influence antagoniste contre la sécrétion insulaire due à l'activité adrénalinique, à celle de la thyroïde et de l'hypophyse.

On voit, dans ces cas, que chez l'enfant diabétique tout l'appareil régulateur de la glycémie est troublé et que l'introduction brutale d'insuline remplace un seul facteur et sans cette délicate autorégulation que nous devons imaginer exister dans le fonctionnement normal de l'appareil insulaire.

Notre intervention thérapeutique a un caractère brusque. Bien que l'injection d'insuline soit faite en rapport avec des repas contenant des H. de C. et en proportion des H. de C. introduits, dans de nombreux cas, on ne peut éviter une augmentation initiale de la glycémie, puis l'abaissement du sucre sanguin provoqué par l'insuline s'effectue, atteignant le minimum 3 à 4 heures après pour remonter ensuite à des valeurs supérieures à la normale 6 à 12 heures plus tard.

Pour cela on peut assister chez certains individus déterminés, chez lesquels on a des raisons de supposer une activité résiduelle de l'appareil insulaire très réduite, ou bien dans des périodes saisonnières données, ou encore à cause de l'emploi de certaines préparations insuliniennes dont l'action est de durée plus brève que celle des autres, à des oscillations importantes de la glycémie au cours de la journée. De même nous pouvons voir surgir de temps en temps des phénomènes hypoglycémiques alors qu'on n'a pas réussi encore à éliminer entièrement la glycosurie.

La détermination continue de la **glycémie au cours des 24 heures** permet de rencontrer des abaissements au-dessous de 0,50 pour mille, 3 à 4 heures après l'injection d'insuline et des élévations jusqu'à 2 et 2,5 pour mille à d'autres heures du jour, surtout le matin à jeun.

Dans ces cas il s'agit d'adopter une préparation insulinienne d'effet plus persistant, de répartir convenablement les injections d'insuline (de préférence avec des intervalles de 12 heures) et de régler non seulement les repas proches des

injections, mais aussi ceux qui en sont éloignés, de façon à obtenir une glycémie autant que possible voisine de 1 pour mille. Lorsque cela ne réussit pas, mises à part les maladies intercurrentes et les influences saisonnières, il faut admettre que l'activité résiduelle de l'appareil insulaire est grandement réduite et il faut se résigner à faire 3 injections par jour, ce qui permet en général de réduire la dose journalière d'insuline. Cette mesure n'a été nécessaire que dans un seul de nos cas.

De tout ceci, il résulte avec assez de clarté que dans la plupart des cas de diabète infantile traités par l'insuline, les oscillations du taux glycémique sont atténuées par le jeu de moyens régulateurs constamment actifs et particulièrement de l'activité résiduelle de l'appareil insulaire; tandis que les plus grandes oscillations (*coeteris paribus*) permettent de diagnostiquer une perturbation plus grave de l'appareil régulateur et une réduction importante, ou une véritable suppression, de la fonction insulaire.

Dans aucun de nos cas ne s'est vérifié le phénomène de l' « insulino-résistance », que l'on doit rapporter à l'activité excessive de l'influence hyperglycémisante développée par les sécrétions antagonistes de l'insuline.

Dans les cas, peu nombreux, où on a constaté une disproportion entre les doses d'insuline, la glycémie et la glycosurie, on a pu facilement découvrir que le petit malade avait ingéré abusivement des farineux ou des douceurs.

Dans 7 de nos 8 cas nous avons dû, indépendamment des oscillations saisonnières, augmenter graduellement au cours des années, la dose journalière de 10-20 jusqu'à 50-60 unités cliniques. Ceci est à mettre en rapport en partie avec l'accroissement de l'organisme, mais nous avons dû constater aussi une élévation progressive de la glycémie à jeun dans un cas de 1,77 à 2,51 pour mille et d'une façon analogue chez les autres. Cela impliquerait une réduction graduelle de l'activité de l'appareil insulaire. Des aggravations imprévues ont été observées à la suite des maladies intercurrentes, comme nous l'avons déjà vu; elles ont régressé ensuite, mais pas complètement.

On est conduit à penser qu'une meiopragie constitutionnelle de l'appareil insulaire mène graduellement — en rapport avec des influences nocives de tout genre, surtout avec des toxi-infections — à une diminution fonctionnelle, malgré le traitement diététique et insulinien. Certains se sont demandé si cela

n'arrive pas plutôt *à cause de* la cure insulinienne et du régime pauvre en hydrates de carbone et riche en graisses, et en albuminoïdes.

Quant au régime, il est connu, depuis les expériences de Gilchrist et de Bertazzoli, dans notre clinique, que l'alimentation précédente, riche en graisses et pauvre en H. de C. modifie la courbe glycémique alimentaire des enfants normaux, la rapprochant de la courbe caractéristique des diabétiques. Autrement dit, un tel régime semble défavorable au développement de l'activité insulaire.

C'est précisément pour cela que nos régimes sont composés de manière à contenir toujours une quantité d'H. de C. (de préférence sous forme de farineux) proportionnée à la somme de l'activité résiduelle de l'appareil insulaire et de l'insuline administrée thérapeutiquement. Nous tendons dans la limite du possible à augmenter les H. de C. et à réduire les graisses.

Quant à la cure insulinienne, il n'est pas admissible qu'elle soit la cause d'une diminution progressive de l'activité de l'appareil insulaire chez l'enfant diabétique, si l'on pense que dans l'ère préinsulinienne tous les enfants réellement diabétique (c'est-à-dire atteints de diabète pancréatique) mouraient, tandis qu'aujourd'hui la majorité survivent et atteignent même l'âge adulte. En fait, la cure insulinienne est à considérer surtout comme un moyen pour remplacer la sécrétion déficiente, non comme un procédé capable de modifier la réduction progressive du fonctionnement de l'appareil insulaire. Pour cela aussi, avec le temps, les enfants diabétiques ont besoin, en général toujours davantage, d'un traitement diététique et insulinien soigneux, et leur écartement d'une sévère discipline à ce point de vue est toujours moins bien toléré.

De ceci découle la nécessité d'éduquer les enfants atteints afin qu'eux-mêmes persuadent leurs parents et pensent spontanément à suivre le régime prescrit et la nécessité d'instituer des services pédiatriques spéciaux et ambulatoires convenablement outillés pour poursuivre les recherches nécessaires sur la glycémie et pour fournir l'insuline aux doses convenables. Pour trop de malades le traitement insulinien est suspendu en raison de son coût élevé et il convient pour cela que l'insuline soit fournie aux indigents par les sus-dits organes d'assistance.

Y a-t-il lieu de craindre des troubles par un usage continu de l'insuline pendant plusieurs années? Il est indubitable que les modifications déterminées par l'insuline sur le taux de la glycémie et sur tout l'équilibre hormonal entraînent aussi des changements dans la concentration d'autres substances contenues dans le sang. Ceci a été démontré par SAMPAOLÉSI et, dans notre clinique, par PAVAN et PERIN, pour le calcium hématique, qui subit une élévation et pour le phosphore inorganique, qui subit une diminution; tandis que chez le sujet diabétique, il se fait une modification inverse du taux de ces deux éléments, dont l'importance pour l'organisme en croissance est évidente.

Nous avons pu observer en effet, dans un de nos cas, à la suite d'un coma diabétique traité par l'insuline, aussitôt après la disparition de l'intoxication acétonémique, l'apparition d'une crise d'hypocalcémie, avec signes de tétanie manifeste (spasmes carpo-pédaux). Cette crise hypocalcémique, de 2 à 3 jours de durée au total et traitée avec $CaCl^2$, avec l'ergostérine irradiée et l'application de rayons ultra-violets, tout en continuant la cure insulinienne et même en accentuant la dose, ne peut être mise sur le compte du traitement par l'insuline qui, au contraire, habituellement est suivie d'une augmentation de la calcémie; mais plutôt cette hypocalcémie doit être mise sur le compte des graves perturbations ioniques connexes au coma diabétique et à ses suites immédiates.

D'autre part, à l'appui des observations de PAVAN et PERIN et contrairement à la thèse de SAMPAOLÉSI, les oscillations du taux du calcium et du phosphore inorganique s'épuisent dans le même temps que s'achève le changement du taux de la glycémie d'où il n'y a pas à craindre une sommation des deux effets dans le temps.

En effet aussi, dans les cas que nous avons observés audessous de 2 ans et 1/2, ne se sont pas produits des symptômes de rachitisme qui n'auraient pas manqué si l'hypophosphatémie en rapport avec la cure insulinienne avait eu un caractère stable et progressif. En réalité, dans toutes nos observations la croissance et l'état de la nutrition, dans les périodes de traitement discipliné, ont été normaux et même plutôt audessus de la normale.

Comment se comporte l'immunité des enfants diabétiques

traités à l'insuline envers les infections intercurrentes?

Nous n'avons constaté dans aucun de nos cas de tendance à l'impétigo, aux pyodermites, aux furonculoses, etc. ni d'infections des voies urinaires ou de l'oreille moyenne. Les diverses infections aiguës observées chez nos sujets, et déjà citées, ont eu une évolution régulière et n'ont pas été suivies de complications.

Dans 3 cas, l'infection tuberculeuse est restée limitée à une adénopathie trachéo-bronchique. Dans un cas où, à l'adénopathie trachéo-bronchique s'ajoutait une infiltration du lobe supérieur gauche, avec formation cavitaire et crachats bacilifères, l'affection traitée par pneumothorax et cure diététicoinsulinienne, se maintient depuis 2 ans limitée au lobe supérieur gauche, apyrétique et compatible avec un état général et un état de nutrition remarquablement bon (poids 29 kg.; taille 120 centimètres à l'âge de 9 ans).

On a l'impression que chez l'enfant diabétique traité convenablement avec l'insuline, les réactions d'immunité se développent à peu près comme chez les sujets normaux. L'affection tuberculeuse ne semble pas prendre une allure plus défavorable.

Dans ces conditions, le **pronostic du diabète infantile** dépend de la possibilité qu'a l'enfant d'observer un traitement strictement discipliné et continu. Chaque interruption représente un danger. L'unique enfant que nous ayons perdu est décédé chez lui, plusieurs mois après la cessation de tout traitement, par incurie des parents et difficulté d'achat de l'insuline.

Dans tous nos cas, le diabète devait être considéré comme grave et progressif; mais le traitement a été capable de remplacer en grande partie, la fonction de l'appareil insulaire en conservant aux 7 enfants (sur 8) survécus un état floride et une résistance normale aux infections aiguës et à l'infection tuberculeuse.

Le fait qu'un bon nombre d'enfants qui, dans l'ère préinsulinienne mouraient inexorablement, survivent aujourd'hui et peuvent atteindre l'état adulte, ouvre un nouveau champ d'observation sur le caractère héréditaire des formes graves du

diabète infantile et déplace le problème thérapeutique du diabète infantile, du terrain individuel au terrain social.

Mais de ceci, nous ne pouvons nous occuper ici, puisque nous nous sommes limités à faire quelques remarques sur les cas actuellement soumis à notre observation.

LE TRAITEMENT DU DIABÈTE SUCRÉ CHEZ L'ENFANT PAR LE RÉGIME DE FRUITS ET LÉGUMES PAUVRE EN ALBUMINE

PAR

M.-L. GRIVEL

Depuis quelques années, notre chef, le professeur FANCONI, traite les diabètes par un régime qu'il a dénommé : le régime de fruits et légumes pauvre en albumine (1).

Nous nous proposons de l'exposer brièvement, tout en l'appuyant de l'exemple de quelques cas traités depuis la fin de 1934 à la clinique infantile universitaire de Zurich.

De 1920 au début de mars 1936, il y a eu au total en traitement 48 diabétiques, qui se répartissent comme suit :

Année du début du diabète	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	Total
Garçons	2	2	1	—	1	—	1	2	1	2	—	3	1	1	1	2	20
Filles	—	—	1	2	2	2	—	4	2	3	2	4	2	4	—	—	28
Total	2	2	2	2	3	2	1	6	3	5	2	7	3	5	1	2	48

Sur ces 48 cas, 5 sont morts du premier coma (période préinsulinique), 8 autres sont décédés depuis, 6 chez leurs parents, 1 de pneumonie grave, la 8e était une idiote mongoloïde arrivée dans le coma, et morte après quelques heures. Depuis l'emploi du régime de fruits et légumes, il n'y a pas eu pour le moment de nouveaux décès.

Il serait trop long de faire ici un historique, si bref soit-il, des divers régimes employés jusqu'à ce jour, parfois si contradictoires. Aussi en viendrons-nous directement à notre sujet, après avoir mis au point quelques notions préliminaires indispensables.

(1) Cf. 1. G. FANCONI : Die eiweissarme Früchte-Gemüse-Dauerkost beim kindlichen Diabetes mellitus. *Jahrbuch der Kinderheilkunde*. Bd. 144 (1935). — 2 : Prognose, Diagnose und Therapie der kindlichen Zuckerkrankheit. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*. 65. *Jahrgang*, 1935, n° 19, *Seite* 42.

1. La ration alimentaire d'un diabétique est calculée d'après von PIRQUET (Exemple : hauteur du sujet assis : 60 cm.; au carré 3.600; 1/10 = 360; ration alimentaire minimum = 2/10 soit 720 calories; optimum 3/10 = 1.080 calories; maximum 4/10 = 1.440 calories).

Ce calcul n'a cependant rien de strict, et avec une certaine expérience, on en viendra à indiquer le régime en tenant davantage compte des indications fournies par la courbe de poids et l'appétit du malade que de ce schéma.

2. Comme le régime peut comporter, suivant les saisons et aussi les moyens financiers des parents, diverses espèces de fruits, celles-ci ne sont pas spécifiées; simplement, on prescrit la valeur de x gr. de pommes (100 gr. de pommes équivalant, *grosso modo*, en hydrates de carbone, à 65 gr. de bananes, 75 gr. de raisins frais, 100 gr. de cerises, prunes, abricots, oranges, mandarines, etc., selon une tabelle préalablement établie).

Les fruits sont donnés crus, entiers; ou sous forme d'une salade de fruits, finement coupés, voire râpés, avec du jus d'orange, quelques gouttes de jus de citron, et un peu de crème fraîche.

3. Les légumes sont donnés crus ou cuits. Crus, on les présentera de façon aussi variée et appétissante que possible, finement coupés ou râpés, relevés d'un peu d'huile, de vinaigre ou de jus de citron, et d'oignons hachés; ou d'un peu de mayonnaise. (Comme légumes employés : choux de diverses sortes, poireaux, épinards, salades, chicorées, endives, fenouil, concombres, radis, carottes, céleri ; ces deux derniers en petites quantités seulement, vu leur haute teneur en hydrates de carbone.)

Les légumes cuits seront préparés à la vapeur; et, selon le cas, assaisonnés de bouillon de légumes, de beurre, d'un peu de jus de citron, etc.

Enfin le lait d'amandes, fréquemment employé, consiste en une émulsion à 10 % de Nuxo (purée d'amandes) dans de l'eau bouillie.

Ceci dit, nous en venons au régime proprement dit. Si l'enfant est comateux, précomateux, ou s'il élimine de très grosses quantités de sucre et d'acétone, il est avant tout vigoureusement stimulé, tout en recevant du liquide en abondance, sous forme de thé léger et d'eau minérale alcaline. Comme stimulants : caféine, coramine, cardiazol, etc.; et du cognac en quantité variant selon l'âge (10 à 30 gouttes toutes les heures).

Au cas où l'enfant ne boit pas, reste sans connaissance, on sera forcé de recourir au goutte à goutte rectal ou intraveineux pendant les premières heures.

Après quelques heures, on donne en quantités croissantes jusqu'à 400 ou 500 gr. de jus d'orange par jour.

Quant à l'insuline, sa quantité varie naturellement selon l'âge et la gravité du cas. Chez l'enfant en âge scolaire, une injection comporte en général 10 à 20 unités, et sera répétée après quelques heures autant de fois qu'il sera nécessaire, jusqu'à disparition du sucre dans l'urine, qui est contrôlée après chaque miction.

Les 2 ou 3 jours suivants, l'enfant reçoit exclusivement des fruits : au total, la valeur de 500 à 600 gr. de pommes. A ce moment déjà, on peut en général diminuer rapidement et fortement les quantités d'insuline. Et on reste surpris de voir avec quelle rapidité le sucre et l'acétone disparaissent de l'urine dans la plupart des cas (voir cas n°s 2 et 3). S'il n'y a pas de coma, il n'est pas toujours nécessaire d'employer l'insuline, et par le régime seul, on arrive parfois rapidement au même résultat (Voir FANCONI 1, cas n° 5).

On n'est naturellement pas obligé de s'en tenir strictement à 3 jours de fruits; suivant les cas, après 1 à 2 jours déjà, on pourra élargir le régime. Tout en maintenant une quantité de fruits de la valeur de 400 à 600 gr. de pommes, on y ajoutera en quantités progressivement croissantes des légumes crus (tomates) et cuits à la vapeur, avec un peu de beurre et d'huile. Après quelques jours, on pourra y adjoindre 1 à 2 jaunes d'œuf, du lait d'amandes, ou de la crème (jusqu'à 50 ou 100 gr.) avec du thé ou du café. Puis, dans un délai plus ou moins bref, suivant l'état du patient et la présence de sucre et d'acétone dans l'urine, on augmentera la ration de beurre et d'huile, et donnera des amandes, noix ou noisettes en petite quantité éventuellement 5 à 10 gr. de lard. Enfin lorsque l'amélioration sera manifeste et persistante, que l'examen de l'urine restera négatif ou ne révélera que de faibles quantités de sucre, on complétera le régime par des pommes de terre (jusqu'à 100 gr.), et, le matin, par 20 à 50 gr. de pain de Graham ou de pain complet.

Tel est le schéma du régime de fruits et légumes pauvre en albumine tel qu'il est pratiqué à la clinique. On l'appliquera naturellement avec souplesse; dans certains cas, l'on pourra progresser très rapidement; dans d'autres, au contraire, on

devra parfois revenir en arrière, éventuellement intercaler 1 ou 2 jours de fruits (500 gr. valeur pommes, et 200 gr. de tomates), pour revenir ensuite au régime précédent. Ce sera le cas, en particulier, lors d'une aggravation temporaire du diabète à la suite d'une infection ou maladie intercurrente (rhumes, bronchites, etc.). Les rechutes sont ainsi toujours promptement jugulées.

Ce régime peut être donné des mois et des années durant, permettant une augmentation pondérale suffisante et régulière, sans jamais entraîner de dégoût ou de lassitude chez les patients, qui le suivent au contraire très volontiers.

A partir de l'âge de 2 ou 3 ans, on pourra encore, au bout d'un certain temps, y ajouter une ou deux fois par semaine 30 à 100 gr. de foie de veau, de poisson ou de viande. Ceci par précaution contre une carence éventuelle d'albumine.

De toute façon, le régime comporte un minimum de 100 gr. d'hydrates de carbone, et souvent sensiblement davantage. Quant aux graisses, laissées les premiers jours complètement de côté, leur quantité varie suivant l'âge. Chez les jeunes patients, on en donnera sensiblement moins que d'hydrates de carbone, en fait en quantité aussi réduite que possible (cas n° 3). Par contre, chez les enfants plus grands, et particulièrement aux approches de la puberté, leur quantité égalera ou dépassera même celle des hydrates de carbone.

Les doses d'insuline varieront naturellement d'un cas à l'autre. Parfois, on pourra s'en abstenir complètement pendant une période plus ou moins longue (cas n° 2; et cas n° 4 de Fanconi 1, où le patient a pu être traité pendant 2 ans depuis un coma, sans injection d'insuline). Cependant, s'il persiste une élimination de sucre avec un minimum de 100 gr. d'hydrates de carbone, ce sera une indication absolue pour maintenir les injections d'insuline. On répartira l'horaire et le dosage de celles-ci d'après la courbe, si variable selon les individus, du sucre du sang pendant une journée. (Dans la pratique, on injectera 3/5 de la dose totale d'insuline le matin, et 2/5 le soir.)

Pour quelles raisons ce régime est-il mieux toléré que d'autres, amenant d'une façon rapide et frappante la diminution, puis la disparition du sucre et de l'acétone dans l'urine? Actuellement, on ne saurait le dire. Peut-être les hydrates de carbone des fruits et des légumes sont-ils mieux tolérés que d'autres tels que les farines, le sucre, etc., parce que plus naturels, ayant subi moins de transformations préparatoires.

D'autre part, ce régime est riche en bases, ce qui est sûrement favorable pour le métabolisme diabétique tendant à l'acidose.

Voici maintenant quelques cas entre ceux qui ont été traités à la clinique depuis le début de 1935.

CAS Nº 1. — R. Evelyne, née le 30 juin 1931. Pas de cas de diabète dans la parenté. Antécédents personnels : en juin 1934, rougeole incertaine au dire des parents, l'exanthème serait « mal sorti ». Aussitôt après, soif intense, forte chute de poids. On aurait une fois trouvé l'enfant endormie ou sans connaissance sur le sol. Le médecin consulté examina l'urine, constata un diabète, et envoya la patiente à l'hôpital P., où elle resta tout d'abord 6 semaines, et un peu plus tard encore 1 mois et demi environ. Pas d'injections d'insuline. En décembre 1934, 6 unités d'insuline par jour. En janvier 1935, pas d'insuline jusqu'au 21. Depuis ce moment, aggravation assez rapide. Sucre dans l'urine jusqu'à 7 %. Acétone +. Polydipsie et polyurie. Les derniers jours avant d'entrer à l'hôpital, 12 à 20 unités d'insuline par jour. Malgré cela, sucre toujours positif dans l'urine. *Avant d'entrer à la clinique, l'urine n'a jamais été complètement libre de sucre.*

Entre chez nous le 31 janvier 1935. Forte odeur d'acétone dans la bouche. Dans l'urine, 5,36 % de sucre. Acétone et acide diacétique fortement positifs. Sucre du sang 0,243 %.

Les deux premiers jours, l'enfant ne reçoit que des pommes et des bananes, avec du jus d'orange et de l'eau de Vichy. 8 unités d'insuline par jour.

Les jours suivants, élargissement progressif du régime : légumes crus et cuits, beurre, crème, lait d'amandes, 2 jaunes d'œuf, pain de Graham. Au total, 1.030 calories, 98 gr. d'hydrates de carbone, 20 gr. d'albumine (dont 1 gr. d'albumine animale), 58 gr. de graisses.

Amélioration très rapide : *dès le 4 février, le sucre est négatif dans l'urine.* Par contre, il persiste des traces d'acétone jusqu'au 20 février. Vers le milieu de mars, un essai de supprimer l'insuline se traduit aussitôt par la réapparition du sucre dans l'urine, dans la proportion de 0,5 à 1 %. Avec 8 unités, le sucre disparaît de nouveau rapidement.

Entre temps, l'enfant a eu une colite légère avec fièvre, traitée par 2 jours de fruits, sans aggravation du diabète.

Le 27 avril, elle quitte la clinique, en très bon état général. Elle est très vive et gaie. Augmentation de poids d'environ 850 gr. Régime comme ci-dessus. De temps en temps seulement, on constate dans l'urine de faibles quantités de sucre, en dessous de 1 %. Le sucre du sang se maintient entre 0,095 et 0,167 %.

Depuis, contrôle régulier de la polyclinique. Fin février 1936, le poids a augmenté de 1 kg. depuis la sortie. La quantité d'insuline a dû être augmentée à 12 unités par jour, à la suite d'une aggravation du diabète due à une angine en octobre 1935. L'acétone est presque constamment négatif. Le sucre dans l'urine oscille entre 0,5 et 4 %.

Commentaire. — Il s'agit ici d'un diabète qui a déjà été traité et qui, malgré les injections d'insuline, n'a jamais été libre de sucre dans l'urine. Or, après quelques jours de régime de fruits, et avec de faibles doses d'insuline, le sucre est réapparu, mais toujours

en très faible quantité, et l'acétone est presque toujours resté négatif. Subjectivement, l'enfant se sent bien, suit très volontiers son régime. Ne donne pas du tout l'impression d'être malade.

Cas n° 2. — G. Ernest, né le 30 novembre 1925. Une grand'tante du côté maternel est diabétique, traitée à l'insuline. Antécédents personnels : rougeole à 3 ans, varicelle à 5 ans. Dès le début de juillet 1935, fatigue, maux de tête, amaigrissement, soif intense. En août, aggravation des symptômes, faim dévorante, amaigrissement rapide, apathie, vertiges, vomissements fréquents, selles diarrhéiques, sommeil agité, polyurie. A l'examen de l'urine, 15 % de sucre.

Entre à l'hôpital le 23 septembre 1935 avec de légers symptômes précomateux. Urine : poids spéc. 1.034 ,sucre 5,32 %, acétone 0,137 %, acide diacétique fortement positif. Sucre du sang : 0,383 %. Traitement : le 23 août : 60 U. ins., 200 gr. de jus d'orange, eau de Vichy à discrétion.

Le 24 septembre : 50 U. I., 500 gr. valeur pommes, 200 gr. de tomates.

Le 25 septembre : 25 U. I., 600 gr. valeur pommes, 200 gr. de tomates.

Le 26 septembre : 20 U. I., même régime plus 500 gr. de légumes et 30 gr. de beurre.

Les jours suivants, le régime est progressivement enrichi par 50 puis 100 gr. de pommes de terre, 200 gr. de lait d'amandes, 60 gr. de beurre, 50 gr. de crème, 2 jaunes d'œuf, 10 gr. de lard, 200 gr. de légumes crus, 20 gr. de noix. Soit au total 1.728 calories, 124 gr. d'hydrates de carbone, 25 gr. d'albumine (dont 1 gr. d'albumine animale), 117 gr. de graisse.

Réduction progressive et rapide de l'insuline à 15, 13, 8 et 5 unités. Dès le 20 octobre, suppression totale de l'insuline.

Elimination du sucre dans l'urine : tombe en quelques jours à 0,5 puis 0,1 %. Dès le 30 septembre, on ne trouve plus trace de sucre non plus que d'acétone dans l'urine.

Prise de poids en 1 mois : environ 800 gr.

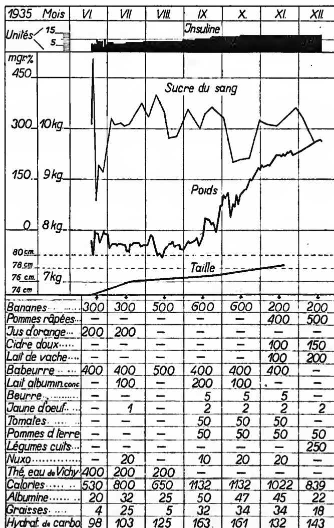
Le 26 octobre, l'enfant quitte l'hôpital, avec le régime indiqué ci-dessus, plus 30 gr. de pain complet.

Depuis, il vient se faire contrôler régulièrement à notre polyclinique. Il continue à bien aller, a augmenté de plus de 6 kg. depuis la sortie de l'hôpital. N'a présenté que très rarement des traces de sucre dans l'urine, et ceci à l'occasion de rhumes et de catarrhe léger. Ne reçoit toujours pas d'insuline.

Commentaire. — Nous voyons ici un diabète assez grave, puisqu'il est entré en se trouvant à la limite du précoma, et avec de fortes quantités de sucre et d'acétone dans l'urine. Or, en moins d'un mois, avec le régime riche en hydrates de carbone, et pauvre en albumines, on a pu supprimer complètement l'insuline, et ceci de façon durable, jusqu'à présent tout au moins. Augmentation de poids normale et régulière. Rarement présence de sucre dans l'urine. L'enfant suit son régime très volontiers, se développe normalement, va à l'école régulièrement.

Cas n° 3. — S. Franz, né le 24 août 1931. Enfant de paysans plutôt pauvres. Pas de diabète dans la parenté. Poids de naissance 3 kg. 500. Nourri au sein environ 6 mois. Jamais de troubles intestinaux. S'est développé normalement. En mars 1935, otite moyenne. Pas d'autre maladie.

Entre le 10 et le 14 juin 1935, l'enfant est apathique, respire profondément, a très soif, urine beaucoup. L'examen de l'urine révèle 7 % de sucre. Le 14 juin, le patient est dans le coma, il reçoit 10 unités d'insuline; 4 heures après, il sort du coma. Les jours



1935 Mois	VI.	VII	VIII.	IX	X.	XI.	XII.
Bananes	300	300	500	600	600	200	200
Pommes râpées	–	–	–	–	–	400	500
Jus d'orange	200	200	–	–	–	–	–
Cidre doux	–	–	–	–	–	100	150
Lait de vache	–	–	–	–	–	100	200
Babeurre	400	400	500	400	400	400	–
Lait albumin. conc	–	100	–	200	100	–	–
Beurre	–	–	–	5	5	5	–
Jaune d'oeuf	–	1	–	2	2	2	2
Tomates	–	–	–	50	50	50	–
Pommes d. terre	–	–	–	50	50	50	50
Légumes cuits	–	–	–	–	–	–	250
Nuxo	–	20	–	10	20	20	–
Thé, eau de Vichy	400	200	200	–	–	–	–
Calories	530	800	650	1132	1132	1022	839
Albumine	20	32	25	50	47	45	22
Graisses	4	25	5	32	34	34	18
Hydrat. de carbo	98	103	125	163	161	132	143

suivants, 1 unité d'insuline par 24 heures. Nourriture : lait et eau, avec de la saccharine.

Entre à l'hôpital le 17 juin 1935 à l'âge de 8 mois et demi. Taille 74 cm. Poids 7 kg. 750. Sucre du sang 0,317 %. Dans l'urine, 6,57 % de sucre, 0,056 % d'acétone, acide diacétique +.

Régime : le 17 juin : 300 gr. de jus d'orange, 200 gr. de lait albumineux concentré.

Le 18 juin : 300 gr. de jus d'orange, 300 gr. de lait albumineux concentré, 200 gr. de bananes, eau de Vichy.

Les jours suivants, le lait albumineux est remplacé par 400 gr. de babeurre, et les bananes sont augmentées à 300 gr.

Pour la suite du régime pendant les 6 mois de traitement à l'hôpital, voir la courbe n° 1. On y peut constater que la courbe de poids, tout d'abord assez longtemps stationnaire, s'est élevée très régulièrement et normalement pendant les derniers mois, bien que le sucre du sang soit resté toujours dans les environs de 0,3 % et davantage. L'accroissement de la taille s'est fait aussi assez normalement.

Bien que l'enfant ait eu une otite moyenne et de la fièvre à son entrée, l'état général s'est amélioré rapidement. L'acétone a disparu après quelques jours déjà. Par contre, le sucre éliminé dans l'urine s'est maintenu tout au long du traitement entre 0,5 et 6 %, sans présenter de grosses variations.

Vers le milieu d'août, colite aiguë, avec fièvre; nombreuses selles claires, muqueuses. Traitée par un jour de diète hydrique; puis on reprend prudemment le régime par quantités progressives de babeurre et de bananes.

En septembre, l'état général est bon, l'enfant a une mine florissante. Il peut s'asseoir, mais ne se tient pas encore debout, la musculature est très hypotonique. Insuline : 2 unités par jour.

Le 17 décembre 1935, l'enfant quitte l'hôpital en très bon état général, est très vif, éveillé. Cependant, l'hypotonie musculaire est encore très marquée. Taille 78 cm. 5. Pendant les 6 mois d'hospitalisation, la taille a donc augmenté de 4 cm. 5, et le poids de 2 kg. Le sucre de l'urine se maintient dans les mêmes limites de 1 à 6 %. Pas d'acétone.

Le 14 mars 1936 ,l'enfant a été contrôlé à notre polyclinique, à l'âge de 1 an et demi. Il a très bonne mine, peut se tenir debout, et même faire quelques pas si on l'aide un peu. A 12 dents. Poids 10 kg. Même régime qu'au 17 décembre 1935, plus 10 à 20 gr. de beurre. 14 unités d'insuline par jour, en deux fois.

Commentaire. — Bien qu'il se soit agi d'un diabète grave (coma) chez un nourrisson de 8 mois, compliqué au début d'une otite purulente, et plus tard d'une colite fébrile aiguë, l'enfant a pu se développer normalement, comme on peut en juger par son état actuel. Le régime a toujours été bien supporté, avec des doses relativement faibles d'insuline. Pas d'états hypoglycémiques.

Le régime chez le nourrisson diffère de celui employé chez les enfants plus âgés en ce sens qu'on est obligé de donner davantage d'albumine d'origine animale, sous forme de babeurre ou de lait albumineux concentré; le contenu en sels est également élevé. La teneur en hydrates de carbone est très élevée par rapport aux graisses.

L'insuline ne doit être injectée qu'avec une extrême prudence, le nourrisson étant très glycolabile (voir à ce sujet Fanconi 1, cas n° 2).

Pour terminer, nous sortirons du domaine pédiatrique en relatant brièvement une expérience du régime chez un adulte :

Cas n° 4. — N. Ancienne assistante de la clinique, âgée de 43 ans. Sa mère a eu un diabète à l'âge de 60 ans. Antécédents personnels : rougeole, coqueluche, ictère. Grippe en 1918. En 1921, scarlatine grave. En 1926, grossesse; dès le quatrième mois, glycosurie; enfant mort-né, très gros (5 kg.). Disparition du sucre dans l'urine après l'accouchement. En 1928, deuxième grossesse; dès le troisième mois, glyco-

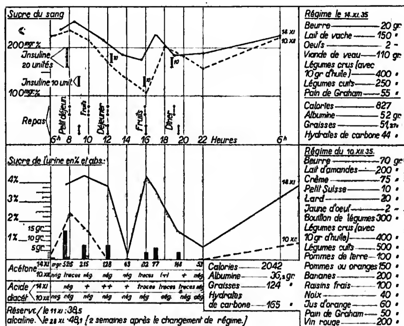
surie; au terme, pas de douleurs; césarienne; fille vivante, saine. Aussitôt après, disparition de la glycosurie. En 1932, troisième grossesse; dès le 2-3e mois, très forte glycosurie; aussi décide-t-on une césarienne 10 jours avant le terme; on trouve un enfant mort depuis environ 3 semaines, un garçon, très gros.

Depuis ce moment, le sucre a persisté dans l'urine, ce qui n'empêchait pas la patiente de travailler activement. 20 unités d'insuline par jour et régime sévère.

En janvier 1935, pendant des vacances, coma à la suite d'un embarras gastrique. Depuis, 2 fois par jour, 20 unités d'insuline.

Très souvent, accès d'hypoglycémie, environ 4 heures après l'injection. La malade se porte assez bien jusqu'au début d'octobre 1935; sucre du sang environ 0,2 %.

Pendant un voyage en auto, grave accès d'hypoglycémie avec perte de connaissance et troubles cardiaques. Depuis, troubles fréquents. Accès d'hypoglycémie avec palpitations cardiaques, surtout la nuit.



Malgré une diminution et une meilleure répartition de l'insuline sur toute la journée, avec augmentation des hydrates de carbone, pas d'amélioration, augmentation de l'acidose. Accès surtout nocturnes, parfois aussi diurnes. L'accès débute par une sensation de vertige, des palpitations cardiaques (pouls environ 100), gêne précordiale, légère dyspnée, agitation, parfois contraction de groupes musculaires isolés. Durée de 1/2 heure à 2 heures. Aussitôt après, bien-être parfait. Sueurs nocturnes. Souvent 2 à 3 accès par nuit.

Entre à l'hôpital le 14 novembre 1935. Poids 63 kg. 700. Pendant les premiers jours, les malaises persistent, pour s'atténuer progressivement et disparaître. Et le 11 décembre 1935, la malade quitte la

clinique, très sensiblement améliorée se sentant subjectivement beaucoup mieux. Poids 61 kg. 100. Depuis, elle se porte bien, peut travailler, et n'a plus ressenti les troubles précédemment décrits. Sans entrer de nouveau dans le détail du traitement suivi, nous attirons l'attention sur la courbe n° 2, qui résume et démontre clairement l'amélioration objective obtenue en moins d'un mois de régime.

Nous voyons en effet que le 14 novembre avec un régime comportant 827 cal., 52 gr. d'albumine, 51 gr. de graisses, et seulement 41 gr. d'hydrates de carbone (régime qu'elle avait adopté comme le meilleur, après de nombreux essais), l'élimination du sucre dans l'urine est élevée, et persiste tout au long des 24 heures pour atteindre au total 57 gr. La quantité d'acétone est très élevée, et l'acide diacétique est presque constamment positif.

Le 10 décembre, la patiente reçoit un régime comportant 2.012 cal., 36 gr. d'albumine, 124 gr. de graisses, et *165 gr. d'hydrates de carbone.* Or, en comparant la courbe journalière avec celle du 14 novembre, nous constatons que le sucre du sang se maintient constamment en dessous des valeurs du premier essai; que le sucre n'est plus éliminé dans l'urine qu'en quantités minimes pour disparaître complètement pendant quelques heures, et n'atteint que 11 gr. en 24 h.; que l'acétone reste presque constamment négatif, que l'acide diacétique n'est jamais positif. Quant à la réserve alcaline, elle s'est notablement améliorée après 2 semaines déjà.

Conclusions : le régime de fruits et légumes, pauvre en albumine, est un régime physiologique, suivi facilement par l'enfant, plus volontiers que les régimes employés précédemment. Il peut être ordonné des mois et des années durant, sans amener de lassitude ou de dégoût. Il est facile à préparer, même à domicile et dans les milieux les plus simples.

Il permet un développement et un accroissement de poids suffisants, tout en laissant un contrôle sur le régime du patient (alors que le régime libre, d'après Stolte, n'est limité que par l'appétit et l'instinct du malade).

Dans les cas de coma ou de précoma, tout aussi bien que dans les cas plus légers, l'urine devient très rapidement libre de sucre et d'acétone, et cela parfois de façon durable. Si bien que l'on peut rapidement diminuer, et, selon les cas, supprimer l'insuline.

L'emploi plus abondant des hydrates de carbone a déjà été préconisé et expérimenté en Allemagne tout particulièrement (voir les travaux de Stolte, Brentano, Söderling, etc.). Mais le régime libre a été loin de donner des résultats aussi convaincants que ceux qui ont été obtenus par le régime de fruits et légumes. Celui-ci marque un progrès certain dans le traitement du diabète infantile, quoiqu'on ne puisse expliquer actuellement pourquoi les hydrates de carbone des fruits et des légumes sont mieux tolérés que les autres. En tout cas, la pauvreté du régime

en albumine, surtout d'origine animale, joue un rôle éminemment favorable.

Le seul cas d'adulte traité jusqu'à présent ne permet naturellement pas de conclusions, mais permet cependant d'espérer que dans le traitement des adultes aussi, ce régime pourra rendre les mêmes services que dans celui des enfants.

LITTÉRATURE

BRENTANO : Moderne Diabetesprobleme. *Deutsche Med. Wochenschr.*, 61; *Jahrg.* n° 10; *Seiten*, 365 und 409, 1935.

ERCKLENTZ : Ueber zweijährige klinische Erfahrung mit bedingt freier Kost bei der Behandlung des Diabetes mellitus. *Deutsche Med. Wochenschr.* 61; *Jahrg.* n° 48, 1935.

FANCONI : Die eiweissarme Früchte-Gemüse-Dauerkost beim kindlichen Diabetes mellitus. *Jahrbuch für Kinderheilkunde.* Bd. 144, 1935. Prognose, Diagnose und Therapie der kindlichen Zuckerkrankheit. *Schweizerische Med. Wochenschr.*, 65; *Jahrg*, 1935, n° 19, S. 421. — Die Glycolabilität und ihre klinische Manifestationen. *Klinische Wochenschr. Jahrg.*, 10, n° 43, 1931. Die nicht diabetischen Glykosurien und Hyperglykämien des älteren Kindes. *Jahrbuch für Kinderheilkunde*, Bd. 138, 1931.

HERLITZ : Studien über den Krankheitsverlauf und die Therapie des Diabetes mellitus bei Kindern. *Acta Pediatrica*, vol. XVIII, Suppl. 2, 1935.

SÖDERLING : Behandlung der Zuckerkrankheit im Kindesalter ohne Diäteinschränkungen. *Acta Pediatrica*, vol. XVIII, Suppl. 2, 1935.

LA PRATIQUE DU TRAITEMENT DIÉTÉTIQUE ET INSULINIQUE DU DIABÈTE INFANTILE NON COMPLIQUÉ

PAR

G. DREYFUS-SÉE,

Médecin assistant à l'Hôpital de la Salpêtrière,
Ancien Chef de Clinique à la Faculté.

Le traitement du diabète consomptif infantile, a pour buts essentiels :

1° De faire diminuer la glycosurie et la glycémie et d'obtenir un équilibre hydrocarboné satisfaisant.

2° De permettre la bonne assimilation d'un régime assurant la croissance et le développement général de l'enfant.

Ces conditions réalisées, le jeune diabétique pourra mener une existence normale et la plupart des accidents graves évolutifs seront évités.

I. — LE RÉGIME DU DIABÉTIQUE INFANTILE

Ce régime doit fournir un apport calorique suffisant soit environ :

100	calories par kilog.	de poids	chez l'enfant jeune	jusqu'à 2 ans.
80-70	—	—	—	— de 2 à 9 ans.
80	—	—	—	à l'âge prépubère.
50	—	—	—	chez les adolescents.

Il doit être *varié*, comprenant des proportions suffisantes des diverses substances alimentaires indispensables : albumine animale et végétale, graisses, hydrates de carbone, sels, eau, vitamines, cellulose.

Il doit être bien préparé, agréable au goût et bien présenté afin de jouir de propriétés eupeptiques et d'être aisément accepté par l'enfant.

Une série de régimes ont été proposés avec des valeurs respectivement variables des éléments constitutifs de la ration alimentaires.

Les principaux **types de régimes** sont les suivants :

1° Régime comportant une quantité modérée de sucre et de protéine mais riche en graisses (Joslin) la valeur calorique optima ainsi obtenue étant de 50 % supérieure au métabolisme basal;

2° Régime riche en protéines (2 à 3 gr. par kg.); les sub-

stances cétogènes (graisses) se trouvant vis-à-vis des substances anticétogènes (hydrocarbonées) dans le rapport de 1/5 à 1.

3° Le régime, dit « libre » de Stolte avec insulinothérapie compensant la quantité de sucre absorbée (régime nécessitant une surveillance constante pour maintenir l'équilibre);

4° Le régime de Porges et Adlesberger comportant une ration importante de protéines et de sucre, mais peu de graisses.

Le régime utilisé surtout en France par la plupart des pédiatres, se rapproche de celui de Porges et Adlesberger mais avec une plus grande tolérance alimentaire surtout en lipides permettant d'augmenter la ration calorique et qualitative utile.

L'assimilation hydrocarbonée indispensable est obtenue par l'insulinothérapie. Mais on s'efforce d'éviter les rations excessives nécessitant de hautes doses d'insuline inutiles et onéreuses.

Les hydrates de carbones sont fournis en quantité normalement suffisantes, 5 à 8 gr. par kg. de poids.

Les protéines : 2 à 2,5 gr. par kg. de poids.

Les graisses : 1,5 à 3 gr. par kg. de poids.

Selon la tolérance individuelle des variations seront à établir. On sera contraint d'augmenter la ration en lipides et en protéines chez des enfants dont le poids demeure déficient. Elle serait au contraire réduite si l'examen urinaire décelait l'augmentation du taux des corps acétoniques. De même les variations de la glycosurie pourront amener à modifier la teneur du régime en hydrates de carbone.

Mais en tenant compte de ces facteurs, que nous reverrons en fonction du traitement insulinique, il est possible de déterminer des régimes types selon l'âge des enfants et on s'efforcera, en pratique, de s'en rapprocher autant que possible :

A. — **Valeur calorique des régimes.**

1° *Enfant de 3 ans pesant 15 kg.*

H. de C. 75 à 80 gr. représentant 330-360 calories	soit 800 à 1.000 calories
Protéines 30 à 35 gr. représentant 135-165 calories	par jour
Graisses 35 à 50 gr. représentant 300-450 calories	(50 à 65 par kg).

2° *Enfant de 8 ans pesant 20 kg.*

H. de C. 100 à 150 gr. représentant 675 calories	soit 1.200 à 1.400 calories par jour
Protéines 40 à 50 gr. représentant 225 calories	
Graisses 40 à 60 gr. représentant 540 calories	(60 à 70 par kgr.)

3° *Enfant de 12 ans pesant 35 kg.* (période pré-pubère).

H. de C. 150 à 250 gr. représentant 675 à 1.125 cal. Protéines 100 gr. représentant 450 calories .... Graisses 120 à 150 gr. représent 1.080 à 1.350 cal.	soit 2.500 à 3.000 calories par jour (60 à 70 par kg.)

Pour appliquer en pratique ces régimes des tables d'équivalence seront utiles. La répartition des diverses aliments dans la journée se fera de façon à fournir à l'enfant des menus variés et suffisants.

B. — **Exemples de régimes:**

3 ans.

I) 125 gr. lait.
25 gr. farine.
15 gr. beurre.
Une pomme (70 gr.).

II) 40 gr. viande ou poisson.
150 gr. légumes verts.
100 gr. pommes de terre.
15 gr. beurre.
40 gr. fromage.
1 fruit.

III) 120 gr. lait.
25 gr. pain de régime.

IV) Potage légumes ou bouillon épaissi (œuf ou crème), avec 10 gr. de beurre.
100 gr. légumes verts + 10 gr. beurre.
1 yoghourt.

7 ans.

I) 150 gr. lait + café.
15 gr. beurre.
25 gr. pain.
1 fruit.

II) 2 sardines à l'huile.
80 gr. viande.
100 gr. épinards.
100 gr. pommes de terre.
20 gr. beurre.
25 gr. pain.
25 gr. fromage.
1 fruit.

III) 125 gr. lait ou yoghourt.
Biscuits beurrés.
Fruit.

IV) Potage légumes + 20 gr. farine.
100 gr. légumes verts.
1 œuf.
20 gr. pain.
25 gr. fromage ou beurre.
1 fruit.

12 ans.

I) 150 gr. lait + café.
25 gr. pain de régime.
1 œuf ou tranche de jambon.
15 gr. de beurre.

II) Sardines ou jambon, harengs, rillettes ou saucisson.
120 gr. viande.
200 gr. légumes verts.
150 gr. pommes de terre.
25 gr. de fromage.
1 fruit.
30 gr. de pain.
Boisson : eau d'Evian pure ou coupée de vin.

III) 40 gr. pain.
15 gr beurre ou fromage.
1 fruit ou jus de fruit à l'eau.

IV) Potage aux légumes verts.
Œuf ou jambon ou 80 gr. poisson ou viande froide.
125 gr. légumes verts.
25 gr. fromage.
1 fruit.
30 gr. de pain (peuvent être remplacés par de la farine à entremets pour diabétiques.

Ces régimes peuvent être modifiés de façons multiples. Il est aisé de remplacer des aliments par d'autres, équivalents, mieux acceptés par l'enfant. On recommandera d'ailleurs de varier la composition et la préparation de ces menus mais en demeurant strictement dans les limites quantitatives du régime prescrit.

Des modifications peu importantes permettront de déterminer le régime d'enfants d'âges intermédiaires; on ajoutera alors des quantités d'aliments proportionnées au poids du sujet. On tiendra compte, en particulier, en ce qui concerne les sujets en période de croissance prépubère (10-15 ans pour les fillettes; 13-16 ans pour les garçons) de la nécessité d'un régime plus riche.

Enfin on n'oubliera pas de fournir aux malades des vitamines en quantité suffisante : vitamine C contenu dans les fruits, et vitamine B dont l'importance pour l'utilisation des H de C a été soulignée depuis quelques années.

II. — LE TRAITEMENT INSULINIQUE

En pratique, dans l'immense majorité des cas, le diabète infantile est un diabète consomptif. L'apparition d'acétonurie est constante et précoce, les signes de dénutrition ne peuvent être évités que par une thérapeutique insulinique bien appliquée.

Le plus souvent lorsque l'enfant diabétique est amené pour la première fois au médecin il a été soumis à un régime défectueux : sa polyphagie, confondue avec une sensation de faim normale, a été satisfaite par une suralimentation plus ou moins déséquilibrée.

Lors de ce premier examen, ni la glycosurie, souvent considérable, ni l'acétonurie importante ne peuvent donc servir de base au pronostic et n'ont de valeur en ce qui concerne la détermination du traitement.

Si l'enfant ne présente pas de signes cliniques manifestes de déséquilibre, nécessitant une intervention thérapeutique intense et immédiate, le premier temps du traitement doit consister à le mettre à un régime équilibré et suffisant correspondant à son âge et à ses besoins.

Après quelques jours de ce régime l'examen humoral et urinaire sera pratiqué et on commencera le traitement insulinique destiné à permettre l'assimilation d'une quantité plus

grande d'hydrates de carbone, entraînant la tolérance améliorée des albumines et des graisses.

Les enfants dont la glycémie est peu élevée, avec glycosurie et acétonurie faibles, cas débutants ou légers, recevront, suivant leur âge, 10 à 15 unités d'insuline par jour.

On augmentera cette dose, en ajoutant autant de fois 10 unités qu'il le faudra pour faire disparaître la glycosurie et l'acétonurie.

Durant cette période le poids du malade est régulièrement surveillé. S'il maigrit on augmente la quantité de sucre de son régime, ce qui entraîne habituellement la nécessité d'accroître de 10 à 15 unités la dose d'insuline, mais permet de donner également une plus grande quantité de lipides et de protides sans faire reparaître l'acétonurie.

La disparition du sucre coïncidant avec une persistance de l'acidose témoigne d'un mauvais équilibre du régime, trop riche en graisses et protides.

La persistance de sucre en quantité abondante chez un enfant qui engraisse normalement et dont les urines ne contiennent plus d'acidose permet d'affirmer que le régime demeure trop riche en H. de C.

On n'oubliera pas que très souvent les rectifications diététiques ne sont pas à établir sur le régime théorique, prescrit correctement; en effet, l'enfant insuffisamment surveillé absorbe en cachette des aliments interdits, il importe de dépister ces excès, déséquilibrant la ration utile, et sur lesquels devront porter les interdictions.

Pour les diabétiques plus graves, dont la glycémie est élevée, la glycosurie et l'acidose considérables malgré un régime correct, la dose insulinique de début devra souvent être plus importante : 20-30 unités ou davantage seront administrées quotidiennement pour obtenir la disparition ou la régression partielle de la glycosurie et la reprise du poids.

Dans ces cas plus sévères on est parfois obligé de se contenter d'un résultat incomplet, la réduction de la glycosurie ne pouvant être obtenue qu'avec des doses très élevées d'insuline, qui provoquent des incidents hypoglycémiques, ou bien par une réduction excessive de la ration hydrocarbonée ne permettant plus d'équilibrer le régime.

En outre, chez ces malades fragiles, de nombreuses causes font varier la tolérance hydrocarbonée de façon imprévisible, de sorte que la persistance d'une glycosurie faible constitue

chez eux une sorte de marge de sûreté qui permet l'insulinothérapie sans risque, et ne gêne guère la croissance et la nutrition de l'enfant.

Répartition de l'insuline et pratique des injections.

La dose nécessaire d'insuline sera aussi réduite que possible. Or très fréquemment on ne peut diminuer la dose globale du médicament qu'en la répartissant en un plus grand nombre d'injections.

C'est ainsi que PRIESEL et WAGNER conseillent 3 injections quotidiennes, la plus forte dose le matin (correspondant à la période d'hyperglycémie maximum), la plus faible à midi : dans une proportion correspondante à 5, 2, 3.

Par ailleurs, il est important de faire à l'enfant le moins de piqûres possible, le nervosisme des jeunes sujets faisant souvent de chaque injection sous-cutanée un trauma psychique nocif.

Si la dose d'insuline à administrer est faible, il est possible de la faire en une fois le matin; un contrôle des urines montrera si cette dose unique est suffisante pour maintenir l'équilibre hydrocarboné.

Lorsque la dose nécessaire est plus élevée on la divise en deux parts inégales; la plus importante le matin, la plus faible le soir, afin d'éviter les accidents hypoglycémiques par injection d'une dose unique forte.

Ce n'est que si ceux-ci se produisent cependant, ou si les recherches de contrôle montrent une glycosurie demeurant trop élevée à distance des injections, que l'on tentera d'obtenir une meilleure utilisation du médicament par une répartition en trois piqûres selon une proportion à établir pour chaque malade.

Cette division des doses d'insuline est très importante car nombre de soi-disant *insulino-résistances* de l'enfant relèvent en réalité de l'administration incorrecte de doses suffisantes.

Chacune des injections d'insuline doit être faite immédiatement avant l'absorbtion d'un repas contenant une partie de la dose quotidienne prescrite d'hydrates de carbone.

Si ces piqûres doivent être confiées, pour des raisons économiques à l'entourage du jeune malade, on lui recommandera une aseptie rigoureuse et on insistera sur la nécessité de pratiquer *avant chaque injection* la recherche extemporanée

du virage de la liqueur de Fehling par les urines du malade : *une réaction douteuse ou négative devant faire supprimer la piqûre.*

Chez ces enfants suivant un traitement ambulatoire, l'analyse quantitative du sucre et de l'acétone dans les urines sera faite à intervalles réguliers. On dosera aussi la glycémie sanguine, mais cette recherche entraînant souvent pour les jeunes sujets un énervement intense, ne sera pratiquée que rarement, lorsque les examens urinaires ou les signes cliniques feront redouter une hyperglycémie importante. La glycémie des jeunes diabétiques demeure souvent à un taux supérieur à la normale alors que leur équilibre nutritif paraît satisfaisant, elle ne constitue donc pas une indication primordiale sauf lors d'incidents faisant craindre un déséquilibre plus manifeste.

La surveillance thérapeutique. — Les incidents.

Au cours de l'évolution du diabète infantile peuvent se produire de nombreux incidents. La vie des enfants est émaillée d'épisodes pathologiques, fièvres éruptives, rhino-pharyngites, traumatismes bénins, émotions, etc. Or chez les diabétiques fragiles, chacun de ces épisodes peut provoquer la baisse brusque de la tolérance hydrocarbonée et nécessiter une modification du traitement et une élévation transitoire ou durable, des doses d'insuline nécessaires.

Nous n'insisterons pas sur les modifications qu'impose l'apparition de complications graves chez un diabétique, telle la survenance d'une tuberculose pulmonaire ou l'apparition de pré-coma ou de coma diabétique commandant un traitement d'urgence qui sort du cadre de cet article.

Il faut signaler cependant, qu'après la régression des accidents comateux l'équilibre nutritif peut demeurer instable nécessitant une dose insulinique plus élevée qu'avant la crise.

Toute intervention chirurgicale indispensable, sera précédée d'une période de cure, pendant laquelle les taux insuliniques seront augmentés. Il importe en effet d'obtenir une marge de sûreté destinée à parer au risque de baisse brusque de la tolérance hydrocarbonée et aux dangers d'acidose que pourraient entraîner les restrictions alimentaires et le choc opératoire. Le jeune opéré recevra le jour même de l'intervention une ration hydrocarbonée suffisante constituée par des injections de sérum glucosé ou des boissons sucrées et on continuera ses injections habituelles d'insuline.

L'équilibre nutritif des jeunes diabétiques peut être troublé par *des incidents physiologiques.* C'est ainsi que la *croissance*, entraînant à certains moments des périodes de fatigue, des dépenses supplémentaires, accroît les besoins organiques. La ration alimentaire, ainsi que nous l'avons vu doit être modifiée lors de ces phases de croissance rapide et la dose d'insuline sera également augmentée pour permettre une meilleure utilisation de cette ration.

Ici encore, l'examen systématique urinaire sera le guide et le contrôle de cette modification.

Chez les jeunes filles l'établissement de la *puberté* entraîne, parfois, une baisse de la tolérance hydrocarbonée nécessitant l'accroissement du taux insulinique. Chez certaines fillettes, en particulier on peut constater une poussée glycosurique et hyperglycémique précédant ou accompagnant chaque période menstruelle. Ces incidents nécessitent une augmentation de la marge de sûreté qu'on obtient en donnant systématiquement une ration plus élevée en hydrates de carbone et une dose plus importante d'insuline.

Enfin, l'évolution lente, la bonne tolérance d'un diabète correctement traité permettant à l'enfant de mener une vie quasi normale, d'autres causes de variation de sa tolérance peuvent survenir : amélioration lors d'une période de vacances en plein air, aggravation légère par suite d'essais de scolarité ou d'émotions dans la vie scolaire (composition, examen, etc...), voire même, modifications à l'occasion de circonstances météoro-pathologiques (MOURIQUAND). Ces oscillations doivent être dépistées rapidement, et exigent une *surveillance rigoureuse lors d'un changement quelconque d'existence chez un jeune diabétique* afin d'éviter des erreurs dangereuses dans la posologie insulinique.

Au cours de ces traitements prolongés on peut observer des **incidents locaux,** habituellement peu importants : éruptions d'allure sérique ou accidents anaphylactiques, troubles trophiques par atrophie du tissu cellulaire dans les régions où se font les piqûres, abcès aseptiques au niveau des piqûres, etc... Il importe d'insister sur la nécessité de changer fréquemment le siège des injections sous-cutanées pour parer à certaines de ces manifestations gênantes. Parfois on peut être conduit à changer la marque d'insuline mal tolérée.

Les accidents **d'hypoglycémie** sont plus redoutables. L'observation stricte des règles que nous avons énoncées doit les

éviter mais une imprudence ou une erreur peuvent se produire. En outre, certains malades ont parfois vis-à-vis de l'insuline une sensibilité de plus en plus grande provoquant des troubles pour une dose bien supportée jusqu'alors.

L'hypoglycémie se manifeste par des accidents habituellement légers, malaise, faim douloureuse, vertiges ou bourdonnements d'oreilles, parfois sensation de chatouillement laryngé, goût acre dans la bouche, souvent agitation, tachycardie légère, quelques sueurs.

On n'observe que rarement chez des enfants bien surveillés, les accidents graves convulsifs ou comateux.

En tous cas le traitement est simple, l'ingestion de sucre sous une forme quelconque calmant immédiatement les troubles légers, l'injection de sérum glucosé ayant raison des incidents plus sérieux.

Les adjuvants thérapeutiques.

La cure diététique et insulinique doit obligatoirement être complété par un traitement hygiénique et parfois médicamenteux du diabète.

Nous n'insisterons pas ici sur l'importance de *l'hygiène*, de la vie au grand air, de la gymnastique modérée, qui ont été étudiées dans un autre article de ce journal.

De même la *thérapeutique générale hydrominérale* fait l'objet d'un autre travail.

Au cours du traitement bien conduit l'enfant doit présenter un aspect floride. Sa *croissance* pondérale et staturale doivent se faire normalement. Certains diabétiques demeurent pourtant hypotrophiques et sont justiciables d'une thérapeutique générale médicamenteuse associée au traitement insulinique. C'est ainsi que l'on peut être amené à prescrire un *traitement glandulaire* favorisant la croissance et la puberté.

La courbe pondérale présente parfois des oscillations marquées répondant à des périodes transitoires ou durables de rétention hydrique. Les enfants offrent souvent un aspect spécial, légèrement infiltré : figure ronde, poupine, persistant même après la puberté, obésité légère, correspondant à un degré minime d'œdème.

Avec un traitement régulièrement poursuivi sans incident notable, le jeune diabétique peut arriver jusqu'à l'âge adulte. Si le pronostic du diabète survenant très précocement chez

un nourrisson demeure très réservé, par contre, le diabète de la deuxième enfance, bien traité est compatible actuellement avec une survie suffisamment prolongée pour que puissent se poser à son sujet les problèmes graves du mariage et de la procréation.

L'insulinothérapie ne saurait cependant, en aucune façon, être considérée comme une médication curative. En dehors de cas rares et discutables, le diabète persiste malgré le traitement, parfois même les doses médicamenteuses nécessaires s'élèvent; mais l'insuline, *médication substitutive parfaite* permet d'envisager de façon favorable l'avenir, même éloigné, des jeunes diabétiques, à condition de les soumettre continuellement au traitement et au régime sous surveillance stricte.

LE TRAITEMENT HYDRO-MINÉRAL DU DIABÈTE INFANTILE

PAR

le Docteur HENRY-WALTER
Ancien Interne des Hôpitaux de Paris
Médecin-Consultant à Vichy

L'insulinothérapie a complètement changé le pronostic du diabète infantile.

Avant 1923, il est difficile de modifier profondément la marche de la maladie : la diététique représente l'élément capital de la thérapeutique, on s'aide de drogues plus ou moins efficaces, la médication alcaline s'impose contre l'acidose diabétique, les cures hydrominérales de Vichy et La Bourboule sont conseillées. Tous ces moyens ne permettent toutefois qu'une prolongation de la maladie, l'évolution finale est réalisée en 2 à 3 ans, exceptionnellement en 4 ou 5.

Après 1923 le tableau change : une fois établies la ration alimentaire et la dose d'insuline, tous les symptômes disparaissent, les maladies infectieuses ne sont plus catastrophiques, les interventions chirurgicales deviennent possibles, le développement de l'enfant se fait, quoique avec un certain retard; le médecin n'est plus désarmé devant l'apparition du coma; tous les espoirs sont permis; les autres médications anciennes disparaissent de la thérapeutique.

Mais les années ont passé, et après 10 ans d'expérience, force est bien de constater que l'insulinothérapie ne guérit pas le diabète infantile; elle en retarde seulement l'évolution fatale. « Par l'insuline, le diabète, si rapidement évolutif, est mis au ralenti, certaines améliorations importantes peuvent permettre d'espérer sa guérison, mais des faits probants n'ont pas encore démontré la possibilité de celle-ci » (G. Mouriquand et G. Charleux). « Il ne semble pas que l'insuline puisse enrayer la marche de l'évolution et qu'on puisse parler de guérison du diabète

infantile. L'insuline permet de suppléer à la carence de la sécrétion pancréatique, mais n'arrête pas la marche qu'elle stabilise simplement » (Pr. LEREBOULLET et P. DUCAS).

De telle sorte qu'à côté de l'insulinothérapie, il y a place encore pour toutes les médications adjuvantes, et en particulier pour les cures thermales.

*
**

Les eaux dont relèvent les petits diabétiques sont les eaux alcalines : soit les eaux alcalines simples, comme Vichy — soit les eaux alcalino-arsenicales — qu'on nous permette ce néologisme — comme la Bourboule.

L'action de ces eaux paraît se justifier *théoriquement*, *expérimentalement* et *cliniquement*.

Théoriquement. — D'une façon générale, les eaux minérales, dont l'action est fort complexe, sont douées d'une sorte de « pouvoir excitant de toutes les fonctions vitales » — croissance des plantes plus rapide (BILLIARD), — activation des enzymes (pouvoir zymosthénique de LOEPER et MOUGEOT) — activation des défenses (pouvoir anagotoxique de BILLIARD), etc... ; leur action paraît donc indiquée dans un état qui paraît être surtout la traduction d'une carence endocrinienne.

Ces indications paraissent plus nettes encore, si l'on se rappelle que les eaux bicarbonatées sodiques (Vichy en particulier) sont douées d'un pouvoir tout spécial de réparation des fonctions hépatiques et pancréatiques.

En ce qui concerne le pancréas, dont la déficience insulinienne a pu à certains moments être mise seule en cause, on sait l'action importante de Vichy sur sa sécrétion externe, l'amélioration qu'il donne dans les insuffisances pancréatiques à manifestations digestives ; et l'on ne peut se garder d'espérer de la cure une action parallèle sur ses sécrétions internes. Cet espoir est d'autant plus fondé qu'on sait que sur le foie — organe né d'un même bourgeon embryonnaire — l'action est profonde à la fois sur les fonctions externes et internes.

Cette action hépatique d'ailleurs n'est pas à dédaigner : si l'élément pancréatique est prédominant, il n'est évidemment pas seul, et en particulier on ne doit pas perdre de vue l'élément pronostique de gravité considérable que représente, chez l'enfant traité par l'insuline, l'augmentation de volume du foie : un petit diabétique dont le foie grossit n'ira pas loin : MAURIAC, MOURI-

QUAND et CHARLEUX ont les premiers insisté sur ce fait et soulignent ainsi la part indiscutable de l'élément hépatique.

D'ailleurs, et toujours du point de vue théorique, il est logique, dans les maladies où l'acidose est plus à craindre que l'hyperglycémie, de prescrire les alcalins, et par conséquent les eaux alcalines — sans oublier qu'à La Bourboule, à l'alcalinisation, d'ailleurs assez faible, s'ajoute l'action de l'arsenic dont, depuis MARTINEAU, les effets sur le diabète sont connus.

Expérimentalement. — Quel que soit le mode d'action de l'eau, l'expérience chez l'animal confirme ces données : VAUTHEY fait ingérer ou injecte à des lapins, 2 grammes de glucose par kg. de poids; cette absorption est accompagnée d'ingestion tantôt d'eau pure, tantôt d'eau de Vichy Hôpital. Le dosage de la glycémie fait au moment de l'ingestion et une heure après l'absorption, lui permet d'établir le coefficient d'hyperglycémie après une heure. Or, sous l'influence d'ingestion au griffon, ce coefficient diminue de 51 p. 100 en moyenne; cette diminution tombe d'ailleurs à 46 p. 100 seulement si l'eau, au lieu d'avoir été ingérée, a été injectée; elle tombe à 36 p. 100 si l'on a injecté de l'eau de l'Hôpital embouteillée au lieu d'eau prise au griffon. FLEIG établit que chez le chien dépancréaté et présentant une forte glycosurie, les injections d'eau de La Bourboule produisent une diminution de la quantité du sucre éliminé : celle-ci passe de 39 gr. à 3 gr. 25. CLOGNE, COURTOIS et PIERRET, opérant chez le lapin, à qui ils injectent 20 à 25 gr. d'eau de Choussy, voient la glycémie passer de 85 à 70 et même 50 centigrammes au quatrième jour, alors que la chute de la glycémie est minime ou même nulle avec de l'eau embouteillée. SAUZET constate chez le cobaye inanitié soumis à l'eau de La Bourboule en injections, le maintien de la réserve alcaline à une dose beaucoup plus élevée que chez le cobaye témoin.

Cliniquement. — Les résultats du traitement hydrominéral se montrent dans le diabète fréquemment satisfaisants.

FLEIG faisant des injections d'eau de La Bourboule fait disparaître chez ses malades les signes nerveux avant-coureurs du coma. A Vichy, MATHIEU DE FOSSEY et ROUZAUD, étudiant au moment de l'absorption, puis une, deux, trois heures après, l'effet de l'eau chez des sujets en cure, constatent une chute très notable de la glycémie. Des sujets à qui ils font subir l'épreuve de l'hyperglycémie provoquée voient, sous l'influence de l'ingestion d'eau, cette courbe d'hyperglycémie décapitée, l'action de l'eau thermale empêchant la montée glycémique de se pro-

duire. F. Rathery, L. Lescœur, P.-M. de Traverse et Mlle Patin étudient, avec de l'eau embouteillée, l'action de Vichy sur des diabètes simples et des diabètes consomptifs, avec ou sans insuline. Dans les diabètes consomptifs sans traitement insulinique, ils voient les trois éléments, réserve alcaline, pression du CO^2 alvéolaire et *p*H sanguin, s'élever, et parfois remarquablement, pour arriver à un niveau, en fin de cure, pouvant avoisiner sensiblement la normale; ils notent par ailleurs la baisse de la glycémie, même chez les malades à qui après le 10e jour, il a fallu surajouter néanmoins l'insuline; ils notent en outre fréquemment au début de cure une élimination abondante de corps cétoniques suivie d'une baisse ultérieure très au-dessous du taux initial. Chez les malades consomptifs soumis à un traitement d'insuline, ils observent « toujours la même action, d'autant plus marquée, sur les trois facteurs de l'équilibre acidobasique, que celui-ci est plus troublé »; ils notent aussi, assez généralement, une baisse de la glycémie et de la glycosurie, ainsi que des corps cétoniques et cétogènes.

Pour ces mêmes auteurs, des diabètes consomptifs, traités à Vichy sans insuline, obtiennent de la cure un résultat d'autant plus prononcé et rapide que l'état est plus grave et l'équilibre acido-basique plus troublé ».

*
**

Il paraîtrait donc ressortir de ces faits que le diabète relève *toujours* du traitement thermal. Pourtant en pratique il n'en est pas ainsi.

D'abord, les diabètes consomptifs étudiés à Vichy ne réagissent pas tous favorablement : le Professeur Rathery par exemple n'en note que 7 sur 11; de plus, les travaux ont été faits sur des adultes et non sur des enfants. Il faut donc en réalité, laissant de côté toute idée préconçue voir seulement comment, dans la pratique, les diabètes infantiles se comportent en ville d'eau.

Or, l'expérience montre qu'un grand nombre d'entre eux n'ont rien à y gagner : ce sont d'abord, malgré tout ce que peut avoir d'imprécis ce terme de « grave », puisque tous les diabètes infantiles sont, par définition des états graves, les diabètes *très graves*, et par diabète très grave, il faut entendre ceux dont l'état normal, malgré l'insuline, se maintient diffici-

lement, qu'il s'agisse de la glycémie, mais plus encore de l'équilibre acide-base. Il est bien certain que, quand tout est motif à acidose, la seule fatigue du voyage, la vie à l'hôtel; les allées et venues à la buvette, qui représentent des fatigues supplémentaires, doivent être évitées. De même, l'expérience prouve que chez les enfants de moins de dix ans, la cure fatigue considérablement et est en général mal supportée. Enfin, naturellement, ne peut venir en ville d'eau un diabète reconnu depuis peu : quand un diabète est constaté, il faut avant tout l'étudier, « faire le point », juger par une surveillance attentive et prolongée de la gravité des lésions.

Au-dessus de 10 à 12 ans, si l'enfant se maintient avec un traitement facile, quelle que soit d'ailleurs la quantité d'insuline qui lui soit nécessaire, s'il ne réagit pas trop aux diverses influences, s'il maintient son équilibre, s'il se développe, s'il n'a pas une tendance trop marquée à l'acidose, on pourra envisager la cure thermale. Nous disons intentionnellement « on pourra envisager », car même dans ces cas, l'expérience prouve que les résultats ne sont pas uniformément satisfaisants : certains enfants réagissent mieux que d'autres. De toute façon le traitement sera conduit sans modifier l'insulinothérapie, la cure sera extrêmement légère au début, et très surveillée. La Bourboule sera préférée s'il y a tout de même tendance légère à l'acidose, autrement on conseillera Vichy. On notera d'ailleurs parfois dans les premiers jours, une décharge de corps cétoniques; la cure pourra paraître ne pas donner de résultats immédiats : ce n'est qu'un, deux, parfois trois mois après la cure que le mieux se manifestera.

Il est d'autres cas moins graves encore, malheureusement plus rares, où le diabète avec l'âge semble nettement s'améliorer : l'enfant a grandi, l'équilibre s'est stabilisé, on a pu diminuer l'insuline, l'adolescent mène une existence apparemment normale; la cure (ici Vichy) sera plus indiquée encore.

Enfin, dans cette hiérarchie des cas de moins en moins sérieux, nous arrivons alors aux faits rangés encore sous le nom de diabète, mais qui pourtant ne sont plus le vrai diabète infantile : il s'agit de ces glycosuries en rapport avec un état hépatique, chez qui Vichy, formellement indiqué, donnera immédiatement la guérison.

***

Avant de finir, nous voudrions insister sur ce fait : la *prophylaxie du diabète.*

On a beaucoup discuté sur l'hérédité du diabète. Les anciennes statistiques n'étaient pas concluantes; cela tenait à la rapidité d'évolution du diabète infantile : elle ne laissait pas le temps de suivre les parents, qui, encore jeunes, pouvaient paraître normaux, bien que déjà porteurs d'un diabète latent qui ne devait apparaître que plus tard. D'après JOCELYN, l'hérédité n'était retrouvée autrefois que dans 17 % des cas; maintenant que les enfants vivent plus longtemps, le pourcentage des parents diabétiques monte. Dans une statistique de 201 malades vivant grâce à l'insuline, en 1926, JOCELYN trouve au contraire 31,8 %. Mais en 1928, JOCELYN avait vu apparaître dans ces deux années, six nouveaux cas de diabète chez les parents, ce qui portait le pourcentage à 34,8. En ne considérant que les 16 malades survivant depuis 10 ans, le pourcentage s'élevait à 44 %.

La cure thermale, et Vichy en particulier, devrait, chaque fois que cela est possible, être envisagée chez les enfants de diabétiques, pour redresser une hérédité qui s'avère maintenant indiscutable.

PROPHYLAXIE ET DÉPISTAGE DU DIABÈTE INFANTILE

PAR

Robert CLÉMENT

Malgré les progrès réalisés dans son traitement, le diabète sucré de l'enfant garde une telle gravité qu'il y a le plus grand intérêt à s'efforcer d'en prévenir l'éclosion et à le mettre en évidence tout à son début, avant qu'il n'ait engendré des troubles profonds dans l'organisme. Malheureusement, les notions que nous possédons actuellement sur la pathogénie du diabète et même sur son étiologie, sont encore trop incertaines pour tracer une ligne de conduite précise au point de vue prophylactique.

La notion d'*hérédité* a été assez souvent invoquée dans le diabète infantile, elle est retrouvée avec une fréquence suffisante dans les antécédents des jeunes diabétiques pour qu'il vaille la peine de s'y arrêter et de chercher les précautions à prendre chez les enfants dont les ascendants ou les collatéraux ont présenté soit du diabète vrai, soit une de ces affections qui présentent avec lui une certaine parenté comme la goutte, l'obésité et les diverses lithiases.

Chez les enfants présentant ces antécédents héréditaires, il y a lieu de surveiller, dès le plus jeune âge, le régime alimentaire et le mode de vie. Ces précautions prophylactiques ne s'adressent d'ailleurs pas uniquement au diabète lui-même, mais en même temps, elles ont l'avantage de prévenir l'apparition de toute une série d'accidents fréquents dans la descendance des neuro-arthritiques et surtout les vomissements périodiques avec acétonémie, les migraines, les prurigos, strophulus, urticaires, œdèmes et eczémas et aussi l'asthme, les lithiases, etc...

Déjà chez le nourrisson à l'allaitement artificiel il faut

surveiller de très près la digestion et l'assimilation du lait et substituer de très bonne heure une certaine quantité d'hydrates de carbone, sous forme de fruits ou de légumes, au régime lacté strict. L'introduction de l'œuf dans le régime sera l'objet de précautions spéciales et malgré les remarquables qualités de cet aliment pour l'enfant, il sera bon de n'en autoriser la consommation qu'à très petites doses.

Les abats et surtout le ris de veau ou d'agneau, la cervelle, le foie gras, les rognons, la charcuterie seront proscrits d'une manière habituelle, de même que les excès de table.

Les graisses, et particulièrement les graisses cuites, seront l'objet de restrictions analogues; par contre, les viandes maigres, grillées ou rôties ou crues et les poissons maigres au court-bouillon constitueront une part de la ration, plus importante que chez un enfant normal, pour compenser la diminution d'apport calorique due à la limitation des lipides. Les fruits, surtout à l'état de crudité, seront particulièrement recommandés. On veillera à ce que l'enfant ait une selle quotidienne et l'élimination par décharge d'urates et de phosphates dans les urines doit être une indication d'une cure de diurèse.

Chez ces enfants, on évitera la sédentarité et le confinement, on conseillera les jeux ou sports de plein air.

Le rôle des *glandes endocrines* sur les divers métabolismes, des graisses, des hydrates de carbone et des protéines n'est pas négligeable. La correction de petits troubles endocriniens, notamment à la puberté, sera peut-être une façon de prévenir le diabète sans qu'il soit possible de considérer le diabète endocrinien comme fréquent chez l'enfant.

Les *maladies infectieuses* nous semblent intervenir souvent dans le déterminisme du diabète sucré de l'enfant, notamment nous avons eu l'occasion d'observer le début de plusieurs diabètes graves pendant la convalescence des oreillons. Trop souvent, les oreillons sont considérés comme une maladie bénigne ne demandant pas de soins spéciaux et traités ambulatoirement. La crainte de voir se développer à leur suite un diabète doit inciter à prendre systématiquement des précautions, à maintenir l'enfant au lit durant toute la période fébrile et, pendant ce temps, à n'autoriser qu'une alimentation légère incapable d'entraîner un surmenage fonctionnel du foie et du pancréas susceptibles d'être touchés par le virus ourlien. Des précautions analogues doivent être prises au cours des rougeoles, des scarlatines, des fièvres typhoïdes, des coqueluches puisque l'on a

signalé ces affections, d'ailleurs assez rarement dans l'étiologie du diabète. Il sera surtout bon de faire pratiquer dans toutes les maladies infectieuses de l'enfance et notamment dans les oreillons, la recherche systématique du sucre dans les urines au cours et au décours de la maladie.

Tant que le mécanisme physiopathologique du diabète sucré et ses facteurs étiologiques ne seront pas mieux connus, les mesures prophylactiques que l'on peut lui opposer ne pourront être que d'ordre général et relativement peu efficaces. En l'état actuel des choses, le médecin, à défaut de prévention effective, devra se contenter de s'efforcer de dépister le diabète le plus précocement possible.

Ce n'est que bien rarement que l'attention est attirée par l'appétit excessif de l'enfant, par contre, la soif anormale est parfois un signe révélateur. Quelquefois, on amène l'enfant à la consultation pour des troubles digestifs, notamment de la diarrhée et des indigestions.

Il est rare aussi que l'on remarque la polyurie ou que celle-ci inquiète les parents au point de les amener à demander un conseil médical, d'ailleurs la polyurie est relativement très modérée dans le diabète infantile.

Dans un certain nombre de cas, la première manifestation apparente de l'affection est l'incontinence d'urine. L'énurésie, et surtout la perte des urines durant le jour chez un enfant qui, jusque là avait été propre, doit toujours attirer l'attention et faire pratiquer un examen des urines qui révélera une glycosurie latente.

Dans de très nombreux cas, le début du diabète infantile est tout à fait insidieux et ne se manifeste que par des signes généraux : fatigue disproportionnée avec l'effort demandé, changement de caractère, état mental triste et maussade, perte de mémoire, céphalées, permanentes ou à répétition. Ces symptômes et surtout l'amaigrissement, la pâleur, l'abattement, l'asthénie doivent toujours faire songer à la possibilité d'un diabète latent et en faire rechercher les stigmates humoraux.

Parfois, ce sont des accidents cutanés qui vont être révélateurs, furonculose, folliculite tenace, eczéma. Il faut faire une place spéciale au prurit, et surtout au prurit vulvaire des petites filles qui s'accompagne fréquemment d'inflammation locale et même de vulvite. Des phénomènes analogues de démangeaisons et d'irritation préputiale sont observés chez le jeune

garçon et les parties génitales sont parfois striées de lésions de grattage.

Le diabète n'est en général pas une cause de retard dans l'apparition des dents, mais la carie précoce de celle-ci, la gingivite tenace et surtout la gingivite expulsive doivent être considérées comme des signes d'alarme et nécessitent l'examen systématique des urines.

La notion de diabète dans les antécédents héréditaires et celle d'hypertrophie hépatique et de vomissements périodiques avec acétonémie chez le jeune sujet incite à renforcer encore les mesures de dépistage du diabète infantile.

La recherche fréquente et systématique du sucre dans les urines montre que les petits diabètes sont moins rares qu'on ne l'a dit chez l'enfant et on peut espérer qu'une thérapeutique précoce et une diététique judicieuse de ces cas permettront parfois d'empêcher le développement et l'évolution progressive d'une de ces formes graves qui caractérisent le diabète infantile.

HYGIÈNE DE L'ENFANT DIABÉTIQUE

PAR

Robert CLÉMENT

En prolongeant, parfois très longtemps, la survie du jeune diabétique, le traitement insulinique a posé de nouveaux problèmes. En présence d'un enfant diabétique, le médecin ne doit pas seulement se préoccuper de lutter contre la glycosurie et d'empêcher l'évolution vers l'acidocétose, il doit aussi avoir le souci constant qu'il se développe normalement. Régime et insuline doivent être calculés pour permettre une augmentation de poids et une croissance staturale en rapport avec l'âge.

Pour l'entretien de l'état général et pour favoriser la croissance, l'hygiène est un facteur important auquel il faut veiller avec grand soin.

Si le diabétique doit mener une vie régulière et sans à-coups, s'il faut éviter chez lui les excès de tout ordre, un certain exercice n'allant pas jusqu'à la fatigue et la vie au grand air sont des éléments qui favorisent l'action thérapeutique du régime et de l'insuline. L'enfant doit rester 9 à 10 heures au lit, et il est bon qu'il fasse, au milieu du jour, une cure de repos et de silence, allongé, de deux heures environ. Cette sieste devra être faite toutes les fois que cela est possible au grand air ou la fenêtre ouverte. Durant le reste du jour, l'enfant vivra le plus possible dehors et l'on se gardera de lui interdire jeux ou sports. Suivant l'âge et la résistance, on dosera l'effort physique permis, qui ne doit jamais aller jusqu'à la fatigue mais qui peut être relativement important. L'hydrothérapie, même les bains froids, non seulement ne sont pas contre-indiqués, mais ont chez le diabétique, le même effet eutrophique que chez les sujets normaux.

Un certain travail intellectuel peut aussi être autorisé, il a l'avantage d'occuper l'enfant et est souvent préférable à l'inac-

tion totale. Il suffira de conseiller des séances de travail très courtes et entrecoupées de jeux en plein air.

La discipline de vie, un emploi méthodique du temps sont plus utiles encore chez un diabétique que chez un enfant normal. Les irrégularités, les excès dans les jeux ou les sports sont aussi dangereux que les écarts de régime et la fatigue doit être évitée avec le plus grand soin.

L'enfant vivant au grand air, se livrant chaque jour à des exercices physiques proportionnés à son âge, supporte une quantité d'hydrates de carbone beaucoup plus considérable que le même sujet confiné au lit ou à la chambre. Avec une même ration, il a besoin d'une dose moindre d'insuline. Le travail musculaire, l'effort physique, particulièrement en plein air, favorise certainement la combustion des hydrates de carbone. En outre, cet enfant jouit d'un tonus musculaire, vasculaire et nerveux très supérieur à celui qu'il aurait en restant enfermé. Il est beaucoup plus résistant aux infections auxquelles il peut être exposé et notamment une tuberculose évolutive est beaucoup moins à craindre chez lui.

L'exercice modéré au grand air est un élément important de guérison et de survie dans le diabète infantile; il doit rentrer dans la thérapeutique à côté de la diététique et de l'insuline.

LES LIVRES NOUVEAUX

Les Acquisitions nouvelles de l'Endocrinologie (2e édition), par R. Rivoire. Masson et Cie, édit., 1935, 1 volume, 302 pages).

L'endocrinologie est une science en pleine croissance qui évolue avec grande rapidité grâce aux nombreux travaux cliniques et expérimentaux. On trouvera ici une mise au point très complète des découvertes les plus récentes en cette matière et un groupement rationnel des notions cliniques et expérimentales qui permettent de s'orienter dans le domaine encore un peu confus de la physiologie et de la physio-pathologie des glandes à sécrétion interne.

Le chapitre premier expose nos connaissances sur le rôle des parathyroïdes dans le métabolisme du calcium et du phosphore, les affections que l'on tend à attribuer à un trouble de ces endocrines et les premiers résultats de la chirurgie parathyroïdienne. Viennent ensuite les notions nouvelles sur l'hormone cortico-surrénale, sur la physiologie des hormones du pancréas et le syndrome d'hyperinsulinisme.

On a fait de grands progrès dans la connaissance des hormones génitales, de la physiologie ovarienne et des syndromes pathologiques, que l'on peut attribuer aux troubles de fonctionnement de ces organes.

On commence également à entrevoir le rôle considérable joué par le lobe antérieur de l'hypophyse dans la croissance et dans tout le système des régulations endocriniennes. Sur ce sujet, comme sur la physiologie du lobe intermédio-postérieur, on trouvera dans cet intéressant travail la plupart des notions acquises et les hypothèses qui permettent d'entrevoir l'endocrinologie de demain.

Robert Clément.

Encyclopédie médico-chirurgicale, Pédiatrie, 2 volumes, édition, 18, rue Séguier, Paris VIe.

Ces deux beaux volumes, publiés sous la direction de L. Ribadeau-Dumas, par ses élèves, est une mise au point, qui sera toujours tenue à jour facilement car chacun des articles est indépendant et édité sur des feuillets mobiles.

Le premier livre est consacré par Ribadeau-Dumas à des notions générales sur la régulation thermique du nourrisson, la nutrition, l'infection et sur les dystrophies héréditaires et acquises de l'enfant. L'hygiène individuelle et collective de la première enfance est exposée par J. Debray.

Après une étude générale de la croissance, les troubles du développement et la pathologie de la croissance sont étudiés par Gaston Lévy tandis que J. Cathala consacre un chapitre remarquable au rachitisme.

Les diverses maladies infectieuses sont passées en revue par Y. Rosembaum, tandis que Marcelle Nicolle expose le paludisme et le Kala-Azar de l'enfant.

Un chapitre est consacré aux affections provoquées par les agents physiques et l'influence morbide de la météorologie.

La pathologie des prématurés et des nouveaux-nés est envisagée à part par M. Lacomme. Les malformations congénitales par M. Faivre.

Sous la signature de R. Mathieu, on trouvera une étude très complète de la nutrition, de ses troubles et des aliments de régime.

Les maladies du foie (Willemin-Clog) de l'appareil respiratoire (Ribadeau-Dumas), du nez et de l'oreille (R. Bourgeois), du cœur (J. Fleury), du sang et des organes hématopoiétiques (Fouet), de l'appareil urinaire (Lautman), du système nerveux (C. Vogt), des glandes endocrines (H. Briand), de la peau (J. Meyer), des yeux (P. Bailliart), sont exposées successivement et clairement avec nombreux schémas et figures.

Enfin, L. Ribadeau-Dumas a consacré une étude importante à la tuberculose du nourrisson et J. Meyer et Gaston Lévy, à la syphilis.

Ce véritable traité de pathologie infantile, bien que difficile à manier, sera un aide précieux pour tous ceux qu'intéressent les maladies des enfants, et ce devrait être tous les médecins.

Robert Clément.

Des malformations congénitales des voies biliaires, avec ictère, chez les nourrissons, par Jean-Jacques Gillon. *Thèse de Paris*, 1935 (X. Perroux et fils, éditeurs, Mâcon, 1935).

Cet important et consciencieux travail est basé sur 3 observations avec autopsie et examen histologique minutieux du foie et de la région sous-hépatique.

Au point de vue clinique, Gillon met bien en relief les formes à début tardif, les formes où l'ictère s'accompagne d'un syndrome hémorragique et les difficultés du diagnostic. Si l'ictère débute en général dans les deux ou trois premiers jours de la vie, il peut ne commencer que vers la sixième semaine. La mort se produit en moyenne au cours du troisième mois, au maximum au bout d'un an.

Macroscopiquement, dans deux cas, il n'y avait pas trace de canaux hépatiques, cependant l'examen histologique, par des coupes en séries du pédicule hépatique, a permis de retrouver des canalicules microscopiques, remplaçant les canaux hépatiques normaux et tendant à former un faisceau. Dans le troisième cas, ces derniers étaient remplacés par une formation kystique biliaire, située en plein hile du foie dont la paroi contenait de très nombreux canalicules microscopiques. Il convient donc d'être très prudent quand on parle d'absence ou d'agénésie des voies biliaires principales.

Dans tous les cas, on a retrouvé la cirrhose classique à un degré d'intensité variable. Elle a parfois un aspect ponctué, bigarré, du fait de l'alternance plus ou moins régulière d'aires scléreuses claires, jaunâtres et de zônes de parenchyme verdâtre foncé. La cirrhose revêt parfois le type annulaire et le rapport de couleurs est inverse. Dans l'observation où l'évolution avait été la moins longue, l'aspect était celui du foie muscade, comme si la cirrhose n'avait pas eu le temps de se développer. Il y a toujours formation de nombreux néo-canalicules biliaires au sein du tissu scléreux.

Au point de vue pathogénique, en se basant sur les notions embryologiques connues, sur les faits expérimentaux et sur ces recherches histologiques, Guillon admet que, dans un certain nombre de cas, d'ictères progressifs et mortels du nourrisson, sans voies biliaires macroscopiques, il s'agit d'un arrêt de développement des canaux biliaires, dont la véritable cause ne peut être précisée, qui frappe la partie tronculaire du bourgeon hépatique. La tête de celui-ci se développe normalement ; il existe une voie biliaire principale constituée seulement d'un faisceau de canalicules

microscopiques, n'assurant qu'un drainage insuffisant du foie et entraînant secondairement une cirrhose hépatique.

Les conclusions thérapeutiques qui se dégagent de ce travail sont peu encourageantes. Dans 16 % des cas, les canaux hépatiques existent et, surtout s'ils sont reliés à la vésicule, une intervention chirurgicale est théoriquement possible. Il s'agirait d'une anastomose entre la partie supérieure des voies biliaires et l'intestin. Très peu de succès opératoires ont été publiés. Néanmoins, le traitement chirurgical doit être tenté, car rien ne permet de prévoir l'existence d'une forme anatomiquement curable et c'est le seul moyen d'améliorer un pronostic naturellement fatal.

Robert Clément.

Le Gérant: G. DOIN.

Sté Gle d'Imp. et d'Ed., 1, rue de la Bertauche, Sens. — 6-36.

TOME 187 N° 5 1936

BULLETIN GÉNÉRAL DE THÉRAPEUTIQUE

CHIRURGIE ENDOCRINIENNE

SOMMAIRE DU N° 5 — 1936

INTRODUCTION

Le présent fascicule du Bulletin général de Thérapeutique se rapporte à la *Chirurgie endocrinienne*, dont il serait oiseux de s'évertuer à souligner toute l'importance et l'intérêt d'actualité.

Seule la chirurgie de la thyroïde est, ici, passée sous silence, qui trouvera légitimement sa place dans un prochain numéro consacré à la thérapeutique des désordres de cette glande.

Par contre, toutes les notions qui, concernant la chirurgie des surrénales, de l'hypophyse et des parathyroïdes, offrent quelque intérêt pratique, sont exposées dans une série d'articles auxquels MM. Desmarest, R. Leibovici, P. Puech et Stuhl, Tailhefer et E. Azerad, ont bien voulu apporter le poids de leur autorité, et dont la valeur — tant originale que substantielle — n'échappera, certes, à personne.

G.-D.

LA SURRÉNALECTOMIE DANS LES CAS D'HYPERTENSION

PAR

le Docteur E. DESMAREST,

Chirurgien de l'Hôpital Ambroise Paré.

A l'heure actuelle la chirurgie des surrénales dans l'hypertension artérielle est encore à ses débuts. Elle a pour base la notion de l'hypernéphrie, elle-même rattachée à la connaissance de l'action de la glande adrénalinogène sur la tension artérielle. Il y a plus de trente ans que Josué et Vaquez ont insisté sur la théorie surrénale de l'hypertension artérielle.

Si la sécrétion exagérée de l'adrénaline conditionne réellement soit directement, soit par l'intermédiaire du plexus splanchnique dont la glande médullaire paraît n'être qu'une dépendance, l'élévation anormale de la tension artérielle, le principe de l'ablation d'une surrénale ayant pour but de diminuer de moitié la production d'adrénaline, est logique. Vaquez a dégagé de ses premiers travaux, cette conclusion rationnelle et il fit exécuter trois fois des surrénalectomies. Malheureusement ce furent trois désastres qui retardèrent l'évolution de cette question.

Aujourd'hui bien que la surrénalectomie ait été tentée beaucoup plus rarement dans le traitement de l'hypertension que dans le traitement des artérites, on peut cependant essayer de se faire une idée de la valeur réelle de cette opération.

Tout d'abord techniquement, enlever une surrénale est une opération facile qui ne réclame du chirurgien que de la patience. Dans un premier temps on arrive aussi rapidement sur la surrénale que sur le rein. Dans le second temps, la glande doit être libérée lentement. Il faut la décoller peu à peu en jetant des ligatures sur les pédicules vasculaires avant de les diviser, en écartant le tissu cellulaire qui entoure la glande à l'aide de manœuvres très douces. C'est une faute de déchirer la glande, c'en est une autre de faire saigner. Peu à peu, la glande libérée en haut, en bas et finalement en dedans, doit tomber dans la plaie. Il ne reste qu'à la saisir douce-

ment pour l'enlever. En fait, après une surrénalectomie correcte, on ne doit pas drainer la région.

Seule la question de l'anesthésie peut être discutée.

Dans ma première opération de surrénalectomie, nous avions cru bon, mon collègue et ami le Dr MONIER-VINARD et moi, de choisir l'anesthésie rachidienne comme la plus hypotensive. Dix mniutes après l'injection de 12 c.c. de scurocaïne, la pression maximum tombait de 31 à 6 et l'état de la malade nous donnait quelques minutes d'angoisse. Sous l'influence d'une injection intraveineuse de 1/4 de milligramme d'ouabaïne, la tension se releva peu à peu pour atteindre après une heure 10 minutes, le chiffre de 33.

L'opération après cette alerte grave, fut remise à huitaine.

Nous fîmes alors l'ablation de la glande sous une anesthésie régionale à la novocaïne complétée par des inhalations de chloroforme pendant le temps d'exérèse.

Dans mes autres surrénalectomies, mon anesthésie habituelle, lavement de rectanol et inhalation de protoxyde d'azote, m'a donné pleine satisfaction. Les courbes prises au cours de ces opérations ont montré une élévation de tension qui a toujours été très bien supportée par mes opérés. Les suites opératoires ont été normales.

La surrénalectomie me paraît être une opération bénigne. Techniquement, on peut enlever une surrénale droite ou gauche avec facilité et sécurité.

***

Deux autres questions sont à mettre au point :

Quels sont les malades hypertendus qu'il faut opérer?

Quels sont les résultats obtenus après les surrénalectomies pour hypertension artérielle?

Dans l'hypertension artérielle, il faut distinguer deux ordres de cas :

D'une part, les malades qui présentent une hypertension dite essentielle ou pure ou primitive, ou solitaire;

D'autre part, les malades qui présentent des perturbations tensionnelles du type paroxystique conditionnées par une tumeur développée dans le tissu médullaire ou au contact du système nerveux splanchnique juxta-médullaire, la distinction entre les deux tissus étant, comme on le sait, presque impossible.

Est-ce à dire que les faits sont toujours aussi nettement

tranchés? Assurément non, puisque la première malade qui me fut confiée par mon ami MONIER-VINARD, avait des paroxysmes hypertensifs qu'elle sentait venir et au cours desquels la pression maxima dépassait 35, alors que dans l'intervalle des crises, elle oscillait aux environs de 30. Mais comme le soulignait justement MONIER-VINARD dans sa communication faite à la Société médicale des hôpitaux, ces crises paroxystiques ne s'étaient établies chez sa malade que peu à peu sur un état permanent d'hypertension continue; c'est là le fait essentiel.

Dans les hypertensions paroxystiques vraies, la chirurgie ne se discute pas. Elle doit s'attaquer aux tumeurs développées aux dépens des éléments adrénalinogènes de la surrénale, qu'il s'agisse de sympathomes et neuro-gangliomes, ou qu'il s'agisse de para-ganglions dits encore adrénalinorénalomes.

Il semble que la radiographie puisse fournir des indications précises sur le côté où siègent ces tumeurs lorsqu'elles sont volumineuses. Si les données radiographiques manquent le chirurgien doit explorer les deux régions surréno-médullaires, quand il n'a pas la chance de tomber d'emblée sur la tumeur. Cette exploration bilatérale pourrait être grave si elle était faite dans la même séance; il suffit d'ajourner la seconde opération pour la rendre bénigne.

STRICKLER dans son important rapport au XLIIIe Congrès français de chirurgie apporte des résultats très encourageants. Il a pu relever six observations de tumeur bénigne dite surrénalome hypertensif depuis le cas publié par MAYO en 1927. On trouvera dans son rapport, les données essentielles et la bibliographie de cette question. Je n'en retiens que les éléments chirurgicaux. MAYO par laparotomie médiane explora les deux surrénales et trouva derrière la queue du pancréas, sur le côté interne du rein gauche, une masse ovoïde rétro-péritonéale bien encapsulée qu'il put énucléer. L'examen de MAC CARTHY la classa dans le cadre des adénomes d'origine vraisemblablement surrénale. Le résultat fut remarquable. Tous les signes d'hypertension paroxystique disparurent et la malade reste guérie depuis sept ans et demi.

L'opérée de SHIPLEY de Baltimore reste guérie depuis cinq ans. L'intervention avait été difficile. La tumeur droite avait presque le volume du rein, et adhérait à la veine cave inférieure. Aussi l'hémorragie causée par d'importantes connexions veineuses fut-elle sévère, entraînant un état de shock dont une transfusion triompha.

Shipley put observer, opérer et guérir en 1932 une malade portant une tumeur rétro-duodénale du même type clinique et histologique. La guérison persiste.

Même succès datant de cinq années dans le cas de Forter.

Le cinquième cas appartient à Suermondt de Liége. La tumeur du volume du poing siégeait à droite. Elle fut enlevée aisément. L'hypotension fut telle qu'on dut, pendant 48 heures, faire des injections répétées de 10 milligrammes d'adrénaline.

Leriche en 1933 opéra un malade étudié par Monier-Vinard pour des crises d'hypertension paroxystique avec invariabilité de la minima et signe d'hyperexcitabilité du vague. Ces signes avaient conduit Monier-Vinard à l'hypothèse d'une tumeur de la surrénale siégeant dans la région médullaire, ou, si le chirurgien trouvait une surrénale normale, d'une tumeur de la région prévertébrale irritant le plexus vagosympathique. Leriche découvrit en ce point la tumeur (une exploration faite à droite par le Prof. Bauer de Vienne avait permis de localiser à gauche la lésion) et l'enleva. La guérison persiste.

Enfin, Kalk opéra avec succès une jeune malade de 36 ans. La radiographie avait permis de localiser à droite la tumeur.

Voici donc sept cas qui prouvent que ces opérations ne sont pas graves. Il semble d'ailleurs qu'une étude radiographique très poussée puisse déceler la tumeur juxta-rénale et réduire encore la gravité de l'acte opératoire en le limitant à un seul côté.

Seules de petites tumeurs peuvent contraindre l'opérateur à une double exploration qui sera faite comme nous l'avons dit, à des époques plus ou moins éloignées l'une de l'autre.

Grâce au diagnostic clinique et radiologique plus précis, l'acte chirurgical peut et doit guérir l'hypertension paroxystique considérée autrefois comme incurable.

*
**

Que peu la surrénalectomie dans l'hypertension essentielle? Il faut entendre par hypertension essentielle, celle qui serait due uniquement à une exagération du fonctionnement des glandes surrénales, étant entendu que les lésions rénales et cardio-vasculaires, si elles existent, sont d'apparition secondaire.

L'existence de ces lésions semblait autrefois contre-indiquer l'opération. En réalité, nous verrons que quelques observations,

en particulier celles de MEILLÈRE et OLIVIER vont à l'encontre de cette manière de voir. Et l'on n'a plus le droit de considérer que l'intervention n'est possible que s'il n'existe aucune atteinte rénale ou cardio-vascuclaire.

L'hypertension se rencontre en général dans la deuxième partie de la vie, à une date plus ou moins rapprochée de ce qu'on est convenu d'appeler la vieillesse. Elle serait fréquente après la ménopause naturelle, plus encore, au dire des classiques, après la ménopause chirurgicale secondaire à une castration. Je n'ai pas, pour ma part, observé chez un grand nombre de femmes hystérectomisées dont la tension artérielle avait été prise avec soin avant l'opération, une augmentation de la pression, ni des symptômes assez graves pour qu'on puisse les ranger dans le cadre des grandes hypertendues. Je n'ai jamais rencontré ces femmes du type hypersympathicotonique dont parle GALATA qui, au moment de la ménopause, prennent une complexion pléthorique avec une jeunesse d'aspect tenant à leur visage coloré, à leur peau fraîche. Ces femmes auraient une tendance nette à devenir de grandes hypertendues (20 à 28 maximum) à souffrir atrocement de la tête et à présenter des troubles cardio-vasculaires très pénibles. On trouverait chez elles quelques signes plus ou moins nets de Basedow. La surrénalectomie aurait dans ces cas donné à CRILE de très bons résultats.

Il faut enfin noter que dans la plupart des observations de surrénalectomie faites pour des hypertensions essentielles, il est mentionné que les malades présentaient des crises aiguës au cours desquelles la tension montait à 30 et au delà, rappelant les hypertensions paroxystiques d'origine tumorale. Il en était ainsi dans notre observation citée plus haut et dans celles de MEILLÈRE et OLIVIER. Leur premier malade, âgé de 45 ans avait normalement une tension à 16-6 qui au moment dess accès, atteignait 28 et même 32. Il s'agissait bien d'une hypertension paroxystique qui céda comme nous le verrons à la surrénalectomie. Les deux autres malades étaient semblables.

*
**

Les résultats obtenus chirurgicalement sont intéressants mais encore peu précis.

La mortalité est faible. MEILLÈRE et OLIVIER ont observé un cas de mort par hyperthermie (41, 48) survenue le lendemain

d'une ablation de la surrénale gauche chez une malade de 43 ans — atteinte d'une hypertension permanente avec crises paroxystiques se compliquant d'albuminurie et d'azotémie progressives.

Dans l'étude des résultats favorables, il convient d'envisager d'une part, la chute de la tension et d'autre part l'action sur le cœur et les reins.

Si nous nous reportons au travail de Strickler, nous lisons que Volhard n'observa chez sa malade qu'une chute de tension passagère. Rapidement l'état redevint le même.

Dans un cas de Stéphan le résultat fut nul.

Dans un second cas du même auteur, il y eut une réelle amélioration des signes cliniques; la céphalée disparut, le sommeil redevint normal pendant les semaines qui suivirent l'opération mais l'observation ne mentionne pas les chiffres de la tension artérielle et les suites éloignées font défaut.

Leriche rapporta à la Société de Chirurgie, le 6 février 1934, un cas d'hypertension solitaire irréductible qui céda à la surrénalectomie gauche, la tension était tombée de 23 à 18 mais le cas était alors tout à fait récent.

Dans la *Presse médicale* du 20 mars 1935, Leriche relate une seconde observation de surrénalectomie faite par lui chez une femme de 35 ans. Cette malade présentait tous les signes d'une hypertension artérielle qui s'aggravait et rendait tout travail impossible. Cinq mois après l'opération, cette malade avait repris ses occupations, elle avait retrouvé une vision normale, ne souffrait plus de la tête. Sa tension de 20-10 était tombée à 14-10. Dans son article, Leriche notait qu'à ce moment venaient d'apparaître quelques troubles nouveaux : tachycardie avec légère arythmie et sensation de battements passagers dans la tête qui rendaient aléatoire un trop grand optimisme.

A ces cas récents, nous pourrions ajouter l'observation d'une jeune malade étudiée par mon collègue et ami Monier-Vinard et a qui j'ai enlevé il y a trois mois une surrénale gauche et qui est actuellement très améliorée.

Pour intéressants que soient ces résultats, ils n'ont pas la valeur probante des cas anciens. Et déjà commencent à apparaître quelques observations très favorables à la surrénalectomie. Une malade de Galata opérée par le Prof. Antonucci il y a cinq ans, à une tension qui de 30 maxima avant l'intervention s'est stabilisée entre 20 et 21. L'état général est excellent, les fonctions du cœur et des vaisseaux qui présentaient avant

la surrénalectomie des signes de fléchissement marqués, en particulier, par un petit degré de dilatation du ventricule gauche, sont redevenues normales.

Nous avons, mon ami MONIER-VINARD et moi, une malade que nous suivons depuis 1929, date à laquelle je lui ai enlevé la surrénale droite. Le résultat que nous avons obtenu mérite d'être souligné. On pourra lire dans la communication faite par nous à la Société médicale des hôpitaux en 1934, que quelques mois après l'opération la tension, qui de 30 était tombée à 20-21, s'était relevée et qu'on la retrouvait à 29. En apparence, le résultat semblait discutable, mais à côté des chiffres enregistrés, il y a les signes cliniques qui sont, eux, nettement améliorés. Notre malade souffrait moins de sa très haute tension que de crises paroxystiques telles que l'appareil se refusait à les enregistrer; le maximum marqué étant dépassé, et la malheureuse femme avait l'exacte impression qu'elle ne résisterait pas à ces accès heureusement temporaires. Ce fut elle qui réclama à tout prix qu'on la délivra de cette angoisse. Les crises paroxystiques étaient telles que le Dr MONIER-VINARD orienta son diagnostic vers l'idée d'une tumeur de la surrénale. Une épreuve radiographihque ayant paru permettre d'interpréter dans ce sens une ombre aperçue dans la région sus-rénale et latéro-vertébrale droite, je fus conduit à explorer la surrénale et à l'enlever, n'ayant trouvé, chemin faisant, aucune tumeur.

Bien que la tension, après une chute temporaire, se soit relevée, la malade est et reste heureuse du résultat parce que les crises d'hypertension n'ont plus reparu, que le cortège symptomatique si douloureux et si angoissant qui les accompagnait ne s'est plus reproduit. Le fait, d'interprétation difficile, est tout à fait intéressant et peut être considéré comme un résultat heureux qui dure depuis bientôt sept ans.

Mais ce n'est pas seulement sur la tension que paraît agir heureusement la surrénalectomie, c'est encore sur certains symptômes associés, liés à des troubles réflexes cardiaques et rénaux. A ce titre les deux observations de MEILLIÈRE et OLIVIER rapportées dans les Bulletins et Mémoires de la Société de Chirurgie (14 février 1934) méritent d'être soulignées. Leur première malade atteinte d'une hypertension artérielle paroxystique avait des poussées d'œdème aigu du poumon, du pseudo-asthme et des crises angineuses qui s'accompagnaient de signes passagers d'insuffisance rénale. La surrénalectomie fait tomber

la presssion de 30 à 16, pour se stabiliser à 17-5-6. De plus tous les signes fonctionnels organiques disparaissent. Les longues marches, les courses prolongées à bicyclette sont possibles sans fatigue.

Dans ce cas, les troubles surajoutés semblaient n'apparaître qu'au moment de certains paroxysmes; mais chez la seconde malade de MEILLÈRE et OLIVIER, il s'agit d'un hypertendu de 42 ans qui ne se levait plus, qui à certains moments, souffrait atrocement de la tête. A la torpeur, faisaient suite des crises angineuses, ou des crises de dyspnée intense. Le cœur était alors défaillant. On notait l'existence d'œdème au niveau des jambes et de l'albuminurie.

Six mois après la surrénalectomie, tous les troubles fonctionnels avaient disparu, bien que la tension ne se soit abaissée que de 29-17 à 25-12. Le malade éprouvait une sensation de délivrance qui rappelait celle de notre malade opérée depuis sept ans.

Sans doute, on peut inscrire en regard de ces cas favorablement influencés par la surrénalectomie, d'autres observations assez paradoxales comme celle de WILMOTH. Chez son malade, ou, après une opération normale, la tension tombe de 30-15 à 23-14,5, on serait en droit de penser que le résultat a été favorable. En réalité deux ans après, malgré la baisse de tension persistante, les maux de tête ont reparu et le malade reste confiné au lit.

Ce qui complique la question de l'hypertension dite essentielle, c'est qu'elle peut être sous la dépendance d'une lésion de la corticale. LANGERON et LOHEAC ont montré qu'il existait des adénomes de la corticale riches en adrénaline et LOHEAC a pu rassembler 12 cas de cortico-surrénalomes. L'absence de toute crise hypertensive paroxystique est le seul fait qui cliniquement distingue la tumeur adrénalinienne corticale de la tumeur médullaire.

La notion de l'existence de tumeurs de la corticale pouvant s'accompagner d'hypertension permanente du type essentiel est un élément favorable à l'exploration chirurgicale des surrénales. VOLHARD dans un cas inédit rapporté par STRICKLER a pu observer pendant plusieurs années la guérison d'une hypertension, obtenue par l'ablation simple d'un adénome cortical.

Nous sommes en droit, dans toute hypertension tenue pour essentielle, d'aller nous assurer opératoirement que les deux surrénales ne sont pas le siège d'un adénome cortical. La

seconde surrénale étant reconnue saine, nous sommes en droit de l'enlever pour essayer de diminuer l'hypertension, puisque le risque opératoire est nul, comme le prouve l'étude des opérations de surrénalectomie.

De Courcy (de Cincinnati) estimant que la persistance d'un quart seulement de la surrénale est suffisante pour l'équilibre vital, enlève de chaque côté, environ les trois quarts des surrénales. Il aurait opéré en 4 mois huit hypertendus et aurait obtenu une baisse importante et persistante de la tension artérielle.

*
**

Avec Strickler nous pensons que les résultats obtenus par la surrénalectomie sont encore peu nets. Pour pouvoir être affirmatifs, il faudrait, d'une part, que les opérations faites jusqu'à ce jour aient été suivies de succès, ce qui n'est pas le cas. Il faudrait surtout que l'hypertension fût une maladie liée à une altération de la surrénale et de la surrénale seule.

C'est là que réside tout le problème physiologique.

Un seul fait est prouvé. C'est que *s'il existe une tumeur de la corticale chez un hypertendu, l'ablation de la tumeur le guérit de son hypertension comme l'ablation d'une tumeur de la médullaire ou d'un paragangliome guérit un malade de ses crises hypertensives paroxystiques.*

Ce sont là les seuls faits positifs et réels. Pour les cas d'hypertension essentielle qui ne s'accompagnent d'aucune tumeur, je pense que nous devrions logiquement faire successivement une exploration des deux glandes surrénales dans tous les cas où il n'existe pas de contre-indications liées à l'état des reins. Les lésions de néphrite scléreuse atrophique étant elles-mêmes, comme on le sait, une cause d'hypertension, on ne saurait envisager chez ces malades une opération grave et inutile.

Cette exploration aurait un avantage double, elle mettrait à l'abri des accidents d'insuffisance surrénale consécutive à l'ablation d'une grosse glande dont l'hypertrophie serait due à l'absence d'une surrénale du côté opposé. C'est un cas exceptionnel, mais Volhard semble l'avoir observé chez un médecin de 38 ans, chez qui une grosse surrénale gauche fut enlevée. Le malade succomba dans la nuit qui suivit l'opération et on trouva à l'autopsie une volumineuse tumeur de la sur-

rénale droite qui avait comprimé et atrophié les cellules médullaires et corticales. A dire vrai, le cas reste douteux.

⁂

Nous pouvons conclure que dans les cas d'hypertension paroxystique l'intervention chirurgicale s'impose, que dans les cas graves d'hypertension essentielle, les médecins ont le droit d'envisager l'exploration des deux surrénales, et, en l'absence de toute tumeur, l'ablation d'une des glandes comme une opération relativement bénigne qui peut être avantageusement comparée aux opérations portant sur le sympathique lombaire, le splanchnique et les racines antérieures dorso-lombaires que défendent les chirurgiens américains et qui sont loin d'avoir fait leurs preuves.

LA SURRÉNALECTOMIE DANS LES ARTÉRITES OBLITÉRANTES

PAR

R. LEIBOVICI

Chirurgien des Hôpitaux

La thrombo-angéite oblitérante est une maladie redoutable et fréquente. Elle provoque d'affreuses douleurs, des ulcères, des gangrènes rebelles qui forcent à amputer non seulement une jambe après l'autre, mais parfois même une main ou un bras. D'adultes dans la force de l'âge, elle fait de lamentables mutilés qui parfois continuent à souffrir encore. Elle peut tuer enfin en oblitérant des artères viscérales essentielles telles que celles du cœur, de l'intestin ou du cerveau.

Quand on sait le martyre de ces malheureux, le cauchemar de leurs douleurs nocturnes, l'obsession de leurs ulcères interminables, quand on les voit implorer l'amputation qui les délivrera de leurs souffrances, on désespère de ne pouvoir les soulager qu'en sacrifiant le membre et on souhaite ardemment pouvoir faire mieux que des amputations.

C'est ainsi que naquit en Russie la surrénalectomie après la guerre, quand la misère et la famine laissaient derrière elles de véritables épidémies de gangrènes spontanées des membres inférieurs. Son inventeur fut Oppel, professeur de chirurgie à Léningrad. Pour lui la thrombo-angéite oblitérante est une maladie générale, une artériose surrénalienne. Les surrénales sécrètent trop d'adrénaline, les artères se spasment puis se thrombosent et s'oblitèrent. Ainsi s'installe l'ischémie, mère des douleurs et de la gangrène. Si on enlève une surrénale, on ramène l'adrénalino-sécrétion à la normale. Faite à temps, la surrénalectomie dilate les artères encore perméables, compense l'ischémie, épargne l'amputation, et arrête l'évolution de l'artériose.

En septembre 1921, Oppel pratiquait sa première surrénalectomie et bientôt il pouvait en réunir plus de cent observations. Ses communications enthousiastes eurent un grand retentissement

parmi les chirurgiens russes que le traitement de la gangrène spontanée désespérait. Malheureusement lorsque quelques-uns d'entre eux tel que HESSE, HERZBERG, en publièrent des échecs, OPPEL qui était un infatigable polémiste, riposta avec une violence et une passion inimaginables. Tels furent les débuts orageux de la surrénalectomie en U. R. S. S.

Quelques années plus tard, elle passa nos frontières et LERICHE adopta les idées d'OPPEL. Il fit, en octobre 1925, la première surrénalectomie française. Les années suivantes, il en réunit une douzaine d'observations et il devint l'ardent propagateur de la méthode d'OPPEL. En effet les critiques ne lui furent pas ménagées, les unes de principe, les autres d'expérience. Certains chirurgiens déçus apportèrent quelques mauvais résultats, mais leurs doutes ou leurs désillusions furent aussi vertement relevés par le père adoptif de la surrénalectomie qu'ils l'auraient été par OPPEL lui-même.

Telle était la situation en 1934, lorsque j'eus l'honneur d'être rapporteur au Congrès de Chirurgie. J'aurais pu y présenter un rapport impersonnel, exposer les travaux des autres et me débarrasser sur un avenir incertain du périlleux honneur, sinon de conclure, du moins de faire le point des résultats acquis. Je me serais sans doute évité quelques difficultés, mais je ne crus pas devoir m'y résigner, car depuis près de dix ans je travaillais la question des artérites oblitérantes et j'avais bien le droit de m'être fait une opinion. En outre il convenait d'analyser de près l'œuvre d'OPPEL qui n'avait jamais été détaillée dans notre littérature chirurgicale.

La surrénalectomie est-elle une opération névralgique? On pourrait le penser car, en France comme en U. R. S. S., ses promoteurs paraissent supporter sans patience le doute ou la contradiction.

Mes conclusions, mûrement réfléchies, étaient évidemment peu en faveur de l'opération d'OPPEL, et LERICHE les attaqua durement.

Encore aujourd'hui, elles me semblent parfaitement valables. On me permettra de les rappeler puisque, depuis deux ans, aucun fait nouveau n'est venu les modifier, et que tout au contraire de nouvelles observations m'ont montré que j'étais loin d'avoir tort.

Je commençais par vérifier les bases de la théorie de l'hyperépinéphrie d'OPPEL.

J'étais bref sur les *bases cliniques* car, à mon avis, il n'en

existe aucun argument valable. L'hypertension, l'assourdissement des bruits du cœur, la capillaroscopie sont plus que sujets à caution. Il en est de même des données hématologiques, en particulier de l'hyperglycémie que la plupart des auteurs n'ont jamais confirmée.

Existe-t-il une *base anatomique* à la théorie d'OPPEL? Les examens que j'ai dépouillés ne sont pas décisifs. Les élèves d'OPPEL ont décrit une certaine hyperplasie de la corticale. Elle ne laisse pas que de surprendre puisque c'est la médullaire qui sécrète l'adrénaline. Dans la plupart des observations françaises la glande est absolument normale, sans aucun signe d'hyperactivité sécrétoire. La surrénalectomie pour artérite oblitérante enlève donc une glande que nos examens histologiques trouvent normale et dont le trouble serait d'ordre purement fonctionnel. A cela LERICHE répond qu'avant la lésion, il peut y avoir la fonction troublée, et que certains aspects hyperplasiques subnormaux sont peut-être significatifs d'un dysfonctionnement. En outre, dit-il, on a pendant longtemps répété que le corps thyroïde était normal dans la maladie de Basedow qui n'était qu'une névrose... J'en conviens, mais en faisant remarquer que ceux qui se trompaient aussi grossièrement étaient les fervents du sympathique, car la thyroïde basedowienne est reconnaissable au plus élémentaire examen microscopique.

Viennent ensuite les *bases expérimentales*. AKHOUTINE et ORNATSKI auraient, par de nombreuses expériences, démontré l'existence d'un excès d'adrénaline dans le sang des artéritiques apportant, comme l'a dit OPPEL « *la preuve directe de l'hyperadrénalinémie* ». Comme LERICHE avait dit « on a critiqué la théorie d'OPPEL sans connaître dans le détail la multiplicité de ses recherches, et cette question est un bel exemple de l'indifférence et de l'ignorance médicales quand les recherches d'un homme ne s'accordent pas avec les idées régnantes », je m'attachai à reproduire les expériences d'ORNATSKI, avec la collaboration de deux expérimentateurs hors ligne, le Dr JUSTIN-BESANÇON et Mlle DENYSE KOHLER. Nos résultats contredirent complètement ceux d'ORNATSKI, et comme nous avions pris garde, au moins autant que lui, d'éliminer toute cause d'erreur, je pouvais dire que la démonstration biologique de l'hyperadrénalinémie était loin d'être faite. Après quoi LERICHE écrivit qu'il n'attachait aucune « importance quelconque aux essais de démonstration qu'ont cherché à faire les élèves d'OPPEL de l'exis-

tence d'un hyperadrénalisme chez les artéritiques et aux efforts de ses contradicteurs pour montrer qu'il n'y en a pas ».

Cependant, quelle que soit la faiblesse des bases théoriques ou expérimentales de la surrénalectomie, il se pourrait fort bien que, cliniquement, elle donne d'excellents résultats et guérisse la maladie de Buerger. Il ne manque pas d'opérations, dont le mode d'action nous échappe, et qui, cependant, ont fait la preuve de leur efficacité thérapeutique.

J'ai dépouillé toutes les observations publiées. J'ai fait traduire mot à mot les chapitres qu'Oppel a rédigés lui-même dans son livre de 1928. J'ai confronté ces résultats avec ce que m'avait appris l'observation attentive d'un grand nombre d'artéritiques et j'ai été très embarrassé.

En effet, la thrombo-angéite oblitérante est une maladie très particulière. Tout d'abord, elle évolue par poussées coupées de rémissions parfois fort longues. Ensuite les accidents douloureux ou trophiques qu'elle détermine sont avant tout fonction de l'ischémie, c'est dire que le moindre spasme les aggrave et que la moindre vaso-dilatation les amende. A quels signes reconnaît-on qu'un résultat est parfait, bon ou mauvais? Combien de temps faut-il pour qu'un succès soit valable et atteste l'efficacité de la surrénalectomie?

Le problème est bien plus difficile qu'il ne paraît au premier abord et chaque chirurgien, là-dessus, semble avoir une conception particulière.

Pour Oppel, on peut parler de succès au bout de deux ans, quand l'oblitération ne s'est pas étendue et qu'on n'a pas été obligé de faire une amputation. Malheureusement, égaré par ses conceptions pathogéniques, il range dans les échecs des cas qui, pour d'autres seraient d'incontestables succès. Tel l'exemple suivant : il enlève la surrénale à un homme atteint de gangrène de 4 orteils; 4 ans après le malade ne souffre plus, marche et travaille. Mais l'oblitération s'est étendue jusqu'aux fémorales : c'est donc un échec. Inversement, Oppel considère qu'un artéritique, quoique amputé des deux cuisses après la surrénalectomie, est un succès lorsque le pouls radial et temporal ont reparu après l'opération. Pareille classification est vraiment trop tendancieuse.

Pour d'autres auteurs, les signes qui attestent le succès de la surrénalectomie sont : *après l'opération*, la disparition des douleurs, la cicatrisation des ulcères, la limitation du sphacèle, le réchauffement du pied. *Plus tardivement*, c'est le retour des

oscillations et même du pouls, l'amélioration de la claudication intermittente. Mais trop souvent, et j'en ai donné des exemples dans mon rapport, on croit qu'ils annoncent un succès alors qu'il ne s'agit que d'une amélioration transitoire de la circulation. On se hâte de proclamer une guérison alors qu'il s'agit d'une rémission temporaire et parfois fortuite.

Pour classer les résultats de la surrénalectomie, à mon avis, il faut des résultats qui satisfassent à plusieurs conditions :

1° *Des résultats nombreux* pour éliminer les cas exceptionnels, ou les séries fortuites en bien ou en mal;

2° *Des résultats durables*, pour éliminer des rémissions auxquelles font suite des récidives décevantes. Tout comme pour la chirurgie du cancer, deux ans nous paraissent un minimum insuffisant; *il faut au moins 5 ans pour dire que l'artérite est stabilisée et compensée, sinon guérie;*

3° *Des résultats indiscutables:* non pas les dires d'un malade, non pas des signes passagers d'amélioration circulatoire, mais un *abaissement du taux des amputations.* En effet, le calcul des amputations est capital, comme l'a montré mon ami SILBERT, de New-York, qui exposa au Congrès les résultats obtenus par lui en dix ans dans 524 cas de maladie de Buerger. Il a établi que l'artérite, abandonnée à elle-même, aboutit à l'amputation d'un membre en 5 ans dans 64 p. 100 des cas, à l'amputation de deux membres en dix ans dans 46 p. 100 des cas. Il a consacré ainsi 2 notions qui me semblent fondamentales :

Le pourcentage des amputations;

Des délais d'observations prolongées durant de 5 à 10 ans.

C'est avec un contrôle aussi indiscutable que j'aurais voulu pouvoir apprécier les résultats de la surrénalectomie publiés jusqu'ici. Pareille rigueur, malheureusement, ne m'aurait laissé qu'un nombre infime d'observations. J'ai dû me contenter de faire un bilan moins sévère et voici ce que j'ai constaté.

OPPEL, sur 122 surrénalectomies n'apporte que 42 résultats éloignés, dont 20 seulement datent de plus de 2 ans. Sur ces 42 cas, OPPEL compte 19 récidives, soit 40 p. 100 et 23 succès, dont 14 de plus de 2 ans. En fait, sur ces 42 malades, 16 furent amputés, dont 7 des deux membres inférieurs. Je compte donc près de *40 p. 100 d'amputations*, malgré la surrénalectomie, et cela pour un temps d'observation très court, car il dépasse 2 ans seulement dans un quart des cas. Ce taux est donc incontestablement un minimum.

Herzberg a fait un véritable plébiscite parmi les chirurgiens russes et 19 ont répondu à son appel. Sur 106 opérés, il compte 23 amputations, soit plus de *30 p. 100* et cependant *dans les 3/4 des cas le délai d'observation n'est que de quelques mois.* C'est donc *un minimun.*

Plus récemment Arkanikow a publié dans le *Lyon Chirurgical* une nouvelle statistique de 140 surrénalectomies de la clinique de Samarin, successeur d'Oppel. Par une sélection plus sévère des opérés, en éliminant les mauvais cas, le pourcentage des amputations aurait été diminué de moitié. Mais là encore 44 seulement de ces malades sont suivis depuis plus de 5 ans, et sur ces 44 vrais résultats éloignés, 10 seulement sont considérés comme « bons ».

La statistique de Leriche, envisagée de la même façon, donne, sur 11 cas suivis : 1 malade amputé avant surrénalectomie et 7 amputés après, soit près de 65 p. 100.

Hertz a opéré 5 malades avec, aux dernières nouvelles, 3 amputations.

Enfin, 10 autres surrénalectomies françaises ont donné : un succès de 7 ans après amputation, 7 récidives avec 5 amputations, et 2 morts.

Dans les autres pays, et surtout en Italie, nous avons trouvé 9 observations avec 2 succès et 7 échecs, avec quatre amputations précoces.

Tels sont les résultats actuels de la surrénalectomie. « Je ne sais, disait Oppel, si de tels résultats satisferont les chirurgiens ». *Il est certain que l'ablation de la surrénale gauche n'a pas abaissé de beaucoup le pourcentage habituel des amputations.* Peut-être est-ce parce qu'elle est pratiquée trop tard, lorsque les artères sont toutes oblitérées et que le membre est sûrement condamné à l'amputation? On pourrait donc envisager de la proposer plus précocement dès le début de l'évolution de l'artérite.

Mais la surrénalectomie est tout de même une opération importante; sa mortalité n'est pas considérable, mais elle n'est pas nulle. Des complications peuvent amener une mort imprévue, par insuffisance surrénale aiguë ou par thrombose aortique, mésentérique ou rénale. On comprend que les chirurgiens et les malades hésitent à y recourir de bonne heure.

D'autre part, il est une méthode de traitement médical remarquablement étudiée par Silbert et qui, sanctionnée par une expérience prolongée, a donné des résultats excellents, abaissant

le pourcentage des amputations à *moins de 8 pour cent* sur des cas *non sélectionnés*. Certes, elle ne donne pas de succès immédiats et il lui faut, pour réussir, du temps et de la patience. Mais les faits sont là, ils sont indiscutables et nous sommes bien obligés d'en tenir compte.

Si bien que, pour ébaucher une conclusion, voici ce que je pouvais dire il y a 2 ans :

— La théorie d'Oppel ne paraît pas encore démontrée par l'expérimentation. La preuve de l'hyperadrénalinémie reste encore à faire;

— Les résultats cliniques de la surrénalectomie sont parfois surprenants, mais les observations publiées jusqu'ici comportent de nombreux échecs;

— L'enquête continue. Elle sera close quand des cas plus nombreux, plus complètement étudiés et plus longtemps suivis apporteront la preuve : 1° *d'une vaso-dilatation* rapide, marquée, générale et durable; 2° *d'un arrêt durable* de l'évolution de la maladie de Buerger.

Ces conclusions furent, on le comprend, vivement attaquées par Leriche dont la communication fut un véritable acte de foi dans la chirurgie hormonale. Maintenant que près de deux ans se sont écoulés depuis le Congrès, il est intéressant de voir à qui des travaux nouveaux ont pu donner des arguments.

Je ferai remarquer tout d'abbord qu'on a publié très peu de surrénalectomies, et sûrement beaucoup moins qu'on n'en a fait. Faut-il penser que cette opération est injustement décriée et que les chirurgiens ont tort de refuser à de malheureux artéritiques une chance inespérée de guérir? Ou bien cette abstention apparente n'est-elle que le silence dont on couvre volontiers quelque essai thhérapeutique malheureux? J'ai de sérieuses raisons de penser que cette dernière hypothèse est la plus vraisemblable.

Il semble, d'autre part que, même à Strasbourg, on s'en remette moins à la surrénalectomie du soin d'arrêter la thrombo-angéite. Leriche la réalise aujourd'hui par l'incision de néphrectomie « parce que j'ai tendance, dit-il, à compléter la surrénalectomie par la résection, dans la même séance, du sympathique lombaire qu'elle découvre très bien ». Plus récemment encore, son élève Frieh, dans une excellente thèse, écrit : « Actuellement, M. Leriche enlève à la fois la surrénale et le sym-

pathique lombaire, combinant ainsi les résultats vaso-moteurs sur le membre et sur le système artériel entier. Il complète, s'il en est besoin, par l'artériectomie ». Nous voilà loin, dès lors, de l'omnipotence vaso-dilatatrice si généreusement attribuée à la surrénalectomie il y a quelques années.

Mais on pourrait supposer trop de rigueur à mon désir de faire passer les observations des enthousiastes de la surrénalectomie sous les fourches caudines de l'épreuve du temps. A répéter qu'il n'est pas indifférent d'exposer des artéritiques à des risques opératoires certains pour un hypothétique bénéfice, à redire que la surrénalectomie n'agit peut-être pas par réduction de la sécrétion glandulaire et surtout que ses résultats ne sont ni constants, ni durables, je risque de me voir accuser à nouveau de « négativisme stérile ». Aussi, pour terminer, je citerai une des dernières observations de surrénalectomie qui ait été publiée. Elle a été apportée par Fiolle à la Société de Chirurgie de Marseille, et Fiolle, il y a 2 ans, dans un article d'une belle envolée poétique signifiait lyriquement son enthousiasme pour la chirurgie physiologique et pour son promoteur.

Or Fiolle soignait un homme atteint de maladie de Buerger déjà amputé de la cuisse droite, souffrant terriblement du pied gauche, et qui menaçait de se suicider. Il décida de faire pratiquer une surrénalectomie. Lorsqu'on découvrit la région surrénale, la pression baissa, « puis il n'y en eut plus du tout et le malade fit une syncope complète. L'opération ne put être prolongée. On enleva ce qui nous parut être la surrénale, couleur chamois.

« A la suite de cette intervention, le malade fut considérablement amélioré. Maintenant, il dort, ses mains ne sont plus douloureuses et ce résultat persiste.

« Or, ce qui est extraordinaire, c'est que, ce que nous avons enlevé et envoyé à l'examen histologique, au lieu d'être la surrénale, n'était que de la graisse ».

Et M. Fiolle, qui annonçait : « Nous sommes un peu surpris de la diversité et de l'illogisme des réactions chez des malades ayant subi des opérations dites « physiologiques », concluait doctement : « Il y a beaucoup d'inconnu dans ces observations, puisque mon malade fut amélioré sans qu'on lui ait fait l'ablation de la surrénale. Il faut donc se borner à verser de tels faits en débat, en les examinant d'une part au point de vue purement

spéculatif, d'autre part au point de vue pragmatique et utilitaire ».

Ce n'est pas encore cette observation, on en conviendra, qui me démontrera le bien-fondé, la bénignité et l'efficacité de la surrénalectomie dans le traitement de la thrombo-angéite oblitérante.

LES INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES DES TUMEURS DE L'HYPOPHYSE

PAR

PIERRE PUECH et LOUIS STUHL

Il existe à l'heure actuelle deux grands traitements des tumeurs de l'hypophyse, l'*intervention neuro-chirurgicale* et *la radiothérapie* sous forme de rœngenthérapie ou de curithérapie.

Nous essayons, d'après l'expérience acquise dans le service de neuro-chirurgie de notre maître Clovis VINCENT, de dégager dans cette étude les directives thérapeutiques que requiert, dans chaque cas particulier, l'intérêt du malade.

Cependant nous ne pouvons donner ici que des indications assez schématiques en n'envisageant que les formes les plus typiques. C'est en effet arbitrairement que l'on réunit sous le vocable « tumeurs de l'hypophyse » des tumeurs qui sont en fait extrêmement différentes. L'étude complète de chacune d'elle demanderait un long développement. Nous prions le lecteur que ce sujet intéresserait de se rapporter à nos travaux antérieurs.

A l'heure actuelle, si le *diagnostic de tumeur hypophysaire est parmi les plus aisés des diagnostics* de tumeurs intracraniennes, les indications thérapeutiques restent souvent délicates à fixer.

Le diagnostic, bien que relativement facile est actuellement encore trop *souvent tardif*. Il est d'ordinaire porté à un stade où l'extension des lésions rend aléatoire une opération qui s'impose d'urgence. Cet état de choses provient du défaut d'un examen systématique et complet.

Il convient de *rapporter précocement à l'hypophyse certaines perturbations de fonctions pour lesquelles les malades consultent* et dès lors *d'affirmer au plus tôt la tumeur par deux examens indispensables: oculaire* (hémi-anopsie, atrophie optique du type primitif) *et radiologique* déformations spéciales de la selle turcique). Si l'on ne procède ainsi le diagnostic s'égare. On prescrit des traitements purement symptomatiques

ou antisyphilitiques. On perd des mois et des années. Les malades deviennent aveugles. Il faut opérer, alors que fréquemment ces cas auraient pu bénéficier antérieurement de la radiothérapie. On opère, mais l'heure la plus favorable de l'intervention n'a pas été choisie, et elle est souvent passée.

Les indications thérapeutiques varient non seulement avec la nature de la tumeur mais aussi, pour un cas déterminé, avec le stade évolutif où on l'observe. Dès maintenant insistons *sur ce qu'il ne faut pas faire*: c'est se contenter de *traitements symptomatiques ou syphilitiques prolongés.* Etant donné le polymorphisme symptomatique des tumeurs de l'hypophyse, trop longtemps les malades sont soignés comme s'ils étaient atteints d'affections primitivement et exclusivement génitales ou de la nutrition, ou cutanées, digestives, hépatiques, cardio-vasculaires, psychiques, oculaires. Certains même sont opérés de pseudo-sinusites, d'appendicites, de kystes de l'ovaire. En désespoir de cause, les tumeurs de l'hypophyse en quasi totalité sont aujourd'hui longuement traitées comme des affections syphilitiques. Dans le doute le clinicien pense à la vérole. Ici le doute n'est pas longtemps permis. *Passé un mois, devant l'échec du traitement d'épreuve, ce diagnostic de doute doit être abandonné: il faut penser à l'hypophyse.*

***

Les tumeurs de l'hypophyse se divisent en deux groupes :

Les adénomes;

Les craniopharyngiomes.

Les indications thérapeutiques sont essentiellement différentes dans ces deux cas.

I. — ADENOMES HYPOPHYSAIRES

Les adénomes les plus fréquentes des tumeurs hypophysaires sont de *trois types principaux: chromophobes, acidophiles, basophiles.* De même qu'on discute les relations qui existent entre les trois types de cellules normales, de même on discute les *adénomes de transition.*

Dans le tableau clinique d'un adénome hypophysaire, on mettra en évidence, parmi les symptômes de perturbation neuro-hypophysaires dus à la présence d'une tumeur de la région, *les troubles endocriniens* plus particuliers à chaque type : *insuf-*

fisance hypophysaire dans les adénomes chromophobes, *hyperacidophilie* dans les adénomes acidophiles *hyperbasophilie* dans les adénomes basophiles, en se rappelant que les fonctions de cellules acidophiles ont principalement trait à la croissance celles des cellules basophiles aux fonctions génitales.

Dans ce tableau, on fera en outre la part *des symptômes locaux dus à l'évolution anatomique de la tumeur*. Cette évolution anatomique des adénomes est d'ordinaire schématique. *L'adénome est, dans la règle intrasellaire d'emblée extrasellaire secondairement.*

1° Né de la partie glandulaire de l'hypophyse, il n'existe pendant longtemps qu'au stade microscopique; des coupes en séries le décèlent dans une hypophyse non tuméfiée. Il devient ensuite macroscopique et refoule autour de lui le parenchyme sain. Continuant à grossir, il use et distend, sous l'effet de l'hyperpression excentrique, sa loge osso-fibreuse.

2° Trop à l'étroit dans sa loge, il la déborde en prenant la voie de moindre résistance et devient le plus souvent suprasellaire. Il bombe d'abord simplement au-dessus de la selle soulève le chiasma et suivant la longueur des nerfs optiques fait plus ou moins saillie dans l'espace opto-chiasmatique.

Le diagnostic doit être fait à ce stade. S'il ne l'était pas la masse suprasellaire pourrait atteindre un volume très supérieur à la portion intrasellaire. Que l'adénome ait alors rompu ou non la capsule dure-mérienne de l'hypophyse, il s'étend à distance et peut, en haut combler la cavité du troisième ventricule, ou même proliférer librement à son intérieur. Latéralement on a pu le voir s'étendre au loin jusque sous le muscle temporal (Bailey); ou en arrière jusqu'au niveau de l'angle ponto-cérébelleux (Frazier) ou bien dans le sinus sphénoïdal.

La radiosensibilité de ces divers adénomes est relativement bonne bien que très inégale. Les acidophiles par exemple sont, en gros, plus radiosensibles que les chromophobes ou les basophiles. Dans chaque variété il semble également exister des radiosensibilités différentes que l'histologie ne nous explique point encore, d'où des échecs radiothérapiques imprévisibles.

A. — Adénomes chromophobes.

Le diagnostic évident se résume dans le schéma suivant. Chez un adulte d'une trentaine d'années, d'une façon primi-

tive se développe progressivement un SYNDROME DIT D'INSUFFISANCE HYPOPHYSAIRE ; *troubles hypogénitaux, modifications atrophique de la peau et des poils, adiposité du type Babinski-Frölich, ou maigreur du type maigre de dyspituitarisme de Cushing, abaissement du métabolisme de base. On met en évidence* UN SYNDROME DE TUMEUR A POINT DE DÉPART INTRASELLAIRE : *céphalée rétro-orbitaire ou temporale particulière, aspect radiologique ballonné spécial de la selle turcique, syndrome de compression directe du chiasma;* CERTAINES CONSTATIONS NÉGATIVES *sont capitales : absence de signes d'acromégalie, absence jusqu'à une phase avancée de troubles neurologiques et de signes d'hypertension intracrannienne.*

A l'heure actuelle presque toujours le diagnostic d'adénome chromophobe est porté lorsque le malade se plaint d'une baisse de la vue. Etant donné l'évolution habituelle des troubles oculaires dans les adénomes de l'hypophyse il faut faire un diagnostic plus précoce et tâcher de déceler les troubles oculaires objectifs avant que les malades se plaignent de gros troubles subjectifs.

Forme habituelle de l'adulte.

PHASE ENDOCRINIENNE

Pendant des années, l'adénome reste *intrasellaire.* C'est la phase des erreurs de diagnostic et de traitement. Le début est insidieux et progressif; parfois il paraît brusqué.

A) **D'une façon insidieuse,** progressive, apparamment primitive s'associent deux ordres de symptômes.

a) Symptômes hypophysaires précoces d'adénomes chromophobes.

Les éléments essentiels s'intriquent et c'est tantôt l'un, tantôt l'autre qui amène le malade à consulter.

1° *La dépression progressive des fonctions sexuelles* est d'ordinaire la première en date. Les femmes cependant consultent souvent de bonne heure pour les troubles de règles aboutissant à l'aménorrhée. Les patients des deux sexes ont précocement une chute progressive de l'appétit sexuel.

Chez l'homme cette baisse progressive du désir sexuel s'accompagne d'une baisse progressive de la fréquence et du taux des érections et des éjaculations : elle aboutit à l'impuissance.

2° *Des troubles de l'état général* amènent fréquemment les

malades à consulter. Ils se plaignent d'asthénie. Parallèlement leur caractère change. Ils sont moins désireux d'activité et commencent à présenter un curieux mélange d'apathie et d'irritabilité. Ils deviennent frileux. Une adipose modérée, prédominant au tronc, évolue par brusques et inexpliquées augmentations et chutes de poids. Déjà on pourrait constater les modifications atrophiques de la peau et des poils.

3o *Des troubles digestifs* peuvent également égarer le diagnostic pendant des années, qu'il s'agisse de troubles hépatiques, gastriques ou intestinaux.

b) *Symptômes locaux précoces de tumeur sellaire.*

La valeur séméiologique des troubles précédents s'accroît encore par l'adjonction de symptômes locaux de tumeur. Il faut savoir que l'examen oculaire souvent négatif à ce stade n'autorise pas à rejeter le diagnostic d'adénome chromophobe.

1o La céphalée antérieure, rétro-orbitaire ou fronto-temporale doit être recherchée avec soin.

2o L'examen radiologique de la selle turcique, dès cette époque, met en évidence son agrandissement progressif sous l'effet de l'hypertension intrasellaire.

L'ensemble symptomatique précédent, apparu d'une façon primitive (et non, par exemple, comme l'évolution ou la séquelle d'un processus infectieux rhinopharyngé ou d'encéphalite) est si caractéristique que le diagnostic mérite d'être retenu. Des examens oculaires en série apporteront par la suite la certitude : hémianopsie bitemporale, stade pré-atrophique de la papille.

A cette phase, il ne saurait être question d'une intervention chirurgicale. Il faut espérer que dans un avenir prochain ce sera la phase médicale. Pour s'en tenir au présent, il faut conseiller la radiothérapie sous le contrôle ophtalmologique.

Il ne faut cependant pas attendre de ce traitement un retour ad integrum des diverses fonctions hypophysaires, en particulier, même à ce stade, les fonctions génitales sont gravement compromises.

B) Tel est le début clinique de l'adénome chromophobe. Il évolue progressivement d'une façon régulière; mais parfois aussi par poussées. Si le malade consulte pour la première fois à l'occasion de l'une d'elles **le début paraît brusqué.**

Ce mode de début peut se rapporter à l'apparition soudaine

d'un trouble neuro-hypophysaire : par exemple une aménorrhée brusque, un syndrome hépatique.

Plus souvent il est lié à l'accroissement rapide de la tumeur en rapport avec *une dégénérescence kystique, une hémorragie dans l'adénome.* Les signes locaux, par leur intensité, égarent alors fréquemment le diagnostic vers les syndromes méningés : méningites aiguës, méningites tuberculeuses, encéphalites, hémorragies méningées. L'interrogatoire minutieux permettra de retrouver les signes du début de l'adénome. De plus, à l'occasion de cette poussée, il sera souvent donné de découvrir l'hémianopsie bitemporale.

L'apparition de tels troubles locaux subits doit inciter à la prudence dans la radiothérapie. Les formes kystiques sont chirurgicales.

Phase oculaire

L'adénome grossit et déborde la selle, par en haut le plus souvent. Il soulève et comprime le chiasma : c'est la phase oculaire, celle du diagnostic certain. Cette phase oculaire comporte deux stades : l'un de troubles objectifs, qui est la période d'état; l'autre, durant laquelle les troubles subjectifs apparaissent, et qui est déjà une phase tardive.

a) *Les symptômes de perturbation neuro-hypophysaire* se sont quelque peu modifiés.

L'interrogatoire montre des troubles fonctionnels et généraux quasi constants : 1° un état d'*asthénie avec frilosité*; 2° *la dépression progressive des fonctions génitales*; 3° *des troubles de la fonction hypnique*, insomnie, tenace, précoce. La narcolepsie, plus tardive, apparaîtra lors du développement suprasellaire plus important; 4° *des troubles de la régulation psychique* : apathie habituelle avec phases d'irritabilité, tendance à l'euphorie; 5° *des troubles des fonctions digestives*, déjà signalés.

L'examen clinique fera ressortir des troubles morphologiques importants; 6° *adiposité* capricieuse, quelquefois maigreur, plus fréquente chez les sujets âgés; 7° *des modifications atrophiques de la peau*, en rapport principalement avec une hypoplasie du tissu conjonctif. La peau est fine, mince, souple, délicate, plus finement ridée au visage que ne le comporterait l'âge du sujet; 8° *des modifications atrophiques du système pileux*, diminué de quantité, de qualité fine et soyeuse; 9° *l'état du squelette* est classiquement normal, dans cette variété d'adé-

nome développé chez l'adulte. Assez souvent, toutefois on peut noter chez l'adulte masculin une morphologie générale à tendance féminine. Elle n'est pas seulement le fait de l'adipose particulière de l'état de la peau et de la répartition de type féminin du système pileux, mais aussi de l'état du squelette de taille inférieur à la moyenne, mince, avec un retard dans l'ossification des cartilages de conjugaison; 10° *l'abaissement du métabolisme de base.*

Chez un adulte, ces troubles précoces d'hypocroissance et hypogénitaux traduisent la *double déficience des fonctions hypophysaires acidophiles et basophiles.*

b) *Les symptômes indiscutables de tumeur hypophysaire* doivent être précisés avec soin.

Si le tableau précédent est en effet très caractéristique de l'adénome chromophobe, chaque trouble, néanmoins peut s'observer en l'absence de toute tumeur hypophysaire.

L'examen portera avant tout sur l'état des yeux et de la selle turcique.

L'examen des yeux doit être systématiquement pratiqué.

a) Pendant une longue période, il n'existe aucun trouble oculaire autre que la sensation de gêne rétro-orbitaire.

b) A la période d'état, le plus souvent, le patient ne se plaint encore d'aucun trouble visuel important, car l'acuité visuelle centrale reste longtemps intacte.

Le signal capital et précoce à rechercher est l'*hémianopsie bitemporale régulière.* Parfois transitoire au début, elle devient par la suite permanente, rétrécissant successivement le cadran temporal supérieur puis l'inférieur.

Le fond de l'œil est longtemps normal. Puis on note le stade *préatrophique de la papille* (Cushing et Walker): papille de teint jaunâtre, cireuse, luisante, à bords nets. Enfin, apparaît l'*atrophie optique du type primitif*, compatible avec une excellente acuité visuelle. Elle débute par les segments temporaux de la papille. Celle-ci est pâle et à bords nets. Les vaisseaux sont rétrécis. La tâche aveugle est nette. Il n'y a pas d'exudats, ni d'hémorragie.

c) Ce n'est qu'à une phase tardive que le tableau se complète baisse de l'acuité, hémianopsie bitemporale atteignant les cadrans nasaux inférieurs, puis supérieurs, aboutissant à la cécité; atrophie papillaire du type primitif.

L'examen radiologique est le complément indispensable de l'examen oculaire.

Les caractères radiologiques communs et classiques des selles d'adénomes hypophysaires tiennent au fait que ceux-ci usent et distendent la selle sous l'effet de la pression directe intérieure. La selle conserve ses contours généraux, mais elle est agrandie dans tous ses diamètres et prend un « aspect ballonné ». D'ordinaire régulier, ce ballonnement est parfois asymétrique, donnant alors une indication dans le sens d'extension de la tumeur. Les signes radiologiques d'hypertension intracranienne manquent ou sont tardifs.

Les altérations particulières aux adénomes chromophobes (Puech st Stuhl) tiennent avant tout à ce qu'il s'agit de selle à parois atrophiques : atrophie par pression d'une part, mais aussi atrophie en rapport avec le processus hypotrophique général. Elles sont agrandies dans tous leurs diamètres mais surtout suivant le sens antéro-postérieur. Leur plancher est large et souvent horizontal. Les apophyses clinoïdes antérieures d'abord, puis les postérieures sont amincies, effilées. L'orifice d'entrée est élargi. Les parois sont également amincies et moins opaques aux rayons que normalement. Elles se détruisent plus vite que les selles d'adénomes acidophiles dans lesquelles il existe des modifications hypertrophiques propres à l'acromégalie.

Les indications thérapeutiques doivent être minutieusement discutées dans chaque cas particulier.

L'opportunité d'un traitement radiothérapique mérite d'être examiné d'abord. Il faut le conseiller, *sous le contrôle ophtalmologique*, aux malades qui sont au début de leurs troubles oculaires et qui peuvent être surveillés médicalement.

Il faut conseiller à cette période l'*intervention chirurgicale :*

1° lorsque la radiothérapie s'est montrée inefficace ou nuisible;

2° lorsque l'intensité et la progression des troubles ne permet pas d'attendre les effets plus tardifs du traitement radiothérapique;

3° lorsque le smalades ne peuvent être surveillés comme il convient. Il peut en effet survenir au cours du traitement radiothérapique des réactions inflammatoires précoces (préréaction de Béclère) qui peuvent accentuer tous les troubles oculaires.

Dans tous les cas un *traitement radiothérapique postopératoire* sera envisagé.

Complications extrasellaires diverses

L'adénome grossit toujours. Il reste encore dans la capsule dure-mérienne de l'hypophyse ou bien il devient extracapsulaire. C'est la phase tardive des complications extrasellaires. Les symptômes prédominent suivant le sens d'extension maxima de l'adénome : 1° les troubles oculaires aboutissent à la cécité dans les formes à évolution supérieure; 2° un syndrome frontal peu apparaître dans les adénomes à développement antéro-supérieurs; 3° un syndrome où se combinent les troubles mentaux liés à la compression hypothalamique et à la dilatation ventriculaire par obstruction des trous de Monro, domine dans les cas graves à développement postéro-supérieur; 4° un syndrome temporal avec possibilité de crises uniformes peut s'observer dans les adénomes à développement latéral; 5° enfin l'apparition de l'adénome dans le cavum, avec ses risques d'infections, est à redouter lorsque l'adénome s'étend surtout par le bas.

A cette phase tardive, il ne reste pratiquement *que l'intervention chirurgicale*. Malgré les résultats qu'elle peut donner encore, trop souvent avec des risques accrus, la neuro-chirurgie ne peut lutter que pour la vie.

Formes cliniques

Quelques formes cliniques présentent un intérêt particulier. L'adénome chromophobe, affection de l'adulte, s'observe aussi *chez les sujets jeunes* où il peut donner lieu à un infantilisme avec syndrome adiposo-génital. On porte alors le diagnostic de craniopharyngiome et c'est à l'intervention ou à l'examen microscopique de la pièce opératoire que le diagnostic est rectifié. *Chez l'adulte âgé* il réalise fréquemment le type maigre du dyspituitarisme de Cushing.

Il est des adénomes chromophobes qui ne s'accompagnent d'aucun trouble morphologique, d'autres daucun trouble géntial. Ces faits sont rares. Il en était cependant ainsi de deux malades — une femme opérée par Cl. Vincent, Puech et David était morphologiquement normale et normalement réglée — un homme, opéré par Puech et Brun était également morphologiquement normal et ses fonctions génitales n'étaient pas diminuées. Ces opérés ont largement bénéficié de l'interven-

tion au point de vue oculaire et n'ont présenté aucun trouble morphologique ou hypogénital post-opératoire.

De tels adénomes ou les signes locaux de tumeur prédominant et où la partie restante de l'hypophyse assure encore un jeu sensiblement normal des fonctions hypophysaires, sont essentiellement chirurgicaux. Il s'agit le plus souvent d'*adénomes kystiques à développement suprasellaire. Ils ne sont pas justiciables de la radiothérapie, il faut les opérer.* A ceux-ci s'opposent les adénomes à développement postérieur que l'intervention ne peut atteindre suffisamment et qui sont les plus graves et pour lesquels on doit envisager un traitement radiothérapique post-opératoire.

B. **Adénomes acidophiles.**

Le diagnostic évident se résume dans l'acromégalie pour les formes habituelles de l'adulte, le gigantisme hypophysaire pour les formes rares des sujets jeunes. Nous ne retracerons pas ici dans leurs détails ces tableaux classiques. Nous nous bornerons à schématiser les formes principales, en précisant les indications thérapeutiques particulières à chacune d'elles.

Formes classiques

Longtemps considérés comme incurables, les syndromes acromégalogigantiques sont entrés dans une ère nouvelle avec les progrès de la radiothérapie et de la neuro-chirurgie. En raison de la lenteur habituelle de leur évolution, les formes classiques d'acromégalie et de gigantisme hypophysaire ne sont que tardivement justiciables de l'intervention chirurgicale; encore faut-il savoir s'y décider à temps.

A. **Chez l'adulte : acromégalie.**

La forme classique de la maladie de Pierre Marie à une évolution chronique très particulière.

Phase endocrinienne

Pendant des années, des dizaines d'années même parfois, l'adénome reste *intrasellaire.* C'est la phase où dominent les troubles endocriniens. Les malades consultent pour des troubles

variés, dont la preuve hypophysaire est faite par un examen complet.

a) *Le syndrome neuro-hypophysaire précoce d'adénome acidophile* est fait de l'association des troubles suivants :

Symptômes d'hyperacidophilie hypophysaire. Les déformations acromégaliques, les premières en date, ne sont pas toujours reconnues au début. Les malades disent qu'ils grossissent; et il faut reconnaître les modifications hypertrophiques osseuses et l'hyperplasie du tissu conjonctif prédominant aux extrémités.

Fréquemment les malades consultent aussi pour des troubles liés à la *splanchnomégalie* habituelle de la maladie de Pierre Marie. Ceux-ci envisagés à l'état isolé, prêtent à des erreurs grossières : diagnostic d'un gros foie, d'un dolicolon.

Enfin les *modifications hypertrophiques* glandulaires concomitantes sont une cause d'erreurs fréquentes, parmi lesquelles il faut surtout reconnaître celle qu'entraîne l'hypertrophie précoce du corps thyroïde.

Symptômes concomitants de dysfonctionnement glandulaire. — Aux troubles d'hyperacidophilie s'associent bientôt des troubles de dysfonctionnement hypophysaire, car l'adénome est formé de cellules acidophiles et cette tumeur intrasellaire comprime les parties voisines de l'hypophyse. Les plus importants sont les troubles *d'hypobasophilie.* Il faut noter ici que la dépression des fonctions sexuelles, pour ne pas être comparables à celle que l'on observe dans les adénomes chromophobes en diffère par le fait qu'elle est souvent plus tardive et qu'elle peut être précédée par un stade de fonctions génitales normales, voire même exagérées. A ces troubles s'ajoutent des troubles de l'état général : asthénie, apathie, frilosité, habituellement rencontrée dans l'*insuffisance hypophysaire*, et aussi des troubles digestifs qui diffèrent de ceux signalés au cours des adénomes chromophobes par la prédominance fréquente des perturbations liées à la splanchnomégalie.

b) *Le syndrome de tumeur intrasellaire* reste pendant des années si fruste que, dans la description de l'acromégalie, l'importance de la tumeur hypophysaire avait passée inaperçue. Cependant d'une façon quasi constante, la céphalée rétro-orbitaire est retrouvée à l'interrogatoire; l'agrandissement de la selle turcique est habituel. Pendant longtemps il n'y a pas de troubles oculaires.

La thérapeutique glandulaire n'a pas encore donné les résul-

tats que l'on pouvait attendre. L'intervention chirurgicale n'est pas, dans la règle, indiquée. *Les indications thérapeutiques se résument actuellement en la radiothérapie.*

Phase oculaire

A cette phase qui est tardive dans la forme classique envisagée, l'adénome devient extrasellaire, suprasellaire le plus souvent. C'est la phase oculaire.

Du point de vue *oculaire*, les symptômes sont les mêmes que dans les adénomes chromophobes. Aussi, convient-il de rechercher systématiquement l'hémianopsie bitemporale, l'atrophie primitive, avant que le malade se plaigne d'une baisse de la vision.

Du point de vue *radiologique* nous ne reviendrons pas ici sur les symptômes radiologiques généraux de l'acromégalie et du gigantisme hypophysaire.

Les selles d'adénomes acidophiles sont classiquement ballonnées sous l'effet de la pression intrasellaire. *Ce ballonnement est différent de celui que l'on observe dans les adénomes chromophobes* (P. Puech et L. Stuhl).

Il s'ajoute ici en effet des modifications propres à l'acromégalie. Les parois sont plus épaisses; les clinoïdes sont longues et épaisses; le tubercule de la selle, très normalement saillant forme un véritable bec entre les deux nerfs optiques. *Ce bec acromégalique* très caractéristique des adénomes acidophiles est en partie lié à la proéminence à ce niveau du sinus sphénoïdal agrandi. Il contribue à rétrécir, ou tout au moins à masquer en avant, l'orifice de la selle qui, toutes choses égales est moins ouvert que dans les adénomes chromophobes. Ces remarques ont un intérêt chirurgical. Il faut, avant intervention par voie sous frontale, apprécier le degré de proéminence du bec acromégalique qui peut apporter une certaine gêne à l'abord de l'adénome par cette voie.

Les indications thérapeutiques sont dominées par les troubles oculaires. Au début des troubles oculaires, la radiothérapie peut encore être tentée. Lorsqu'ils sont permanents et progressifs, il faut opérer. Les résultats sont parfois surprenants, non seulement pour ce qui est de la récupération visuelle mais aussi de la régression des troubles acromégaliques.

Phase tardive

Abandonné à lui-même l'adénome grossit encore, devient énorme : c'est la *phase des complications extrasellaires.* Les indications thérapeutiques se réduisent alors à l'intervention, en dépit de sa gravité. Un acromégale à la manière d'un diabétique est un sujet fragile.

B. **Chez les jeunes: Gigantisme hypophysaire.**

Les adénomes acidophiles qui se développent chez des sujets dont les cartilages de conjugaison ne sont pas encore soudés réalisent les tableaux classiques du gigantisme hypophysaire, soit du *gigantisme acromégalique*, dans lequel au gigantisme s'ajoutent des perturbations acromégaliques, soit du *gigantisme infantile*, qui revêt le type du géant tout en longueur avec genu-valgum, insuffisance ou même absence des caractères sexuels secondaires.

Les indications thérapeutiques sont voisines de celles de l'acromégalie.

Formes cliniques

Le nombre considérable des symptômes que l'on observe dans les tableaux classiques explique la multitude des formes cliniques d'adénomes acidophiles.

Au point de vue des indications thérapeutiques on peut les schématiser en deux catégories; celles où dominent les manifestations glandulaires et celles où dominent les symptômes de tumeur. Nous rattacherons en outre à ce chapitre les adénomes de transition et les adénomes acidophiles secondaires à des tumeurs intracraniennes non hypophysaires.

a) **Formes où dominent les manifestations glandulaires.**

Ces formes correspondent histologiquement aux *adénomes hyperacidophiles.* Elles donnent lieu cliniquement à un syndrome d'acidophilisme hypophysaire typique. Du point de vue clinique, il faut en décrire deux types : l'un où dominent les manifestations externes de l'acromégalie (formes morphologiques); l'autre, où dominent les manifestations viscérales (formes splanchnomégaliques).

Fréquemment dans ces formes, les symptômes de tumeurs restent longtemps frustes. Il n'est pas nécessaire que l'adénome soit gros il suffit qu'il soit acidophile.

Elles sont avant tout justiciables de la *radiothérapie*.

b) **Formes où dominent les symptômes de tumeurs.**

Nous n'aurons pas en vue ici l'évolution de l'acromégalie classique, arrivant tardivement au stade chirurgical, mais des formes où précocement dominent les symptômes de tumeurs, que les symptômes d'acromégalie soient francs ou, plus souvent, frustes.

1° Deux types *évolutifs* sont à envisager : l'un où les symptômes de tumeur apparaissent rapidement, d'une façon aiguë même; l'autre où ils s'installent progressivement.

L'apparition et *l'évolution* rapide de symptômes de tumeur sont très fréquemment dues à une dégénérescence kystique ou à une hémorragie dans l'adénome. Ces *adénomes kystiques sont essentiellement du ressort de la chirurgie.*

Ces troubles peuvent apparaître spontanément. Il n'est pas rare non plus de les voir se développer au cours d'un traitement radiothérapique. La radiothérapie est contre-indiquée dans de tels cas.

Le développement progressif des symptômes de tumeur est lié à l'accroissement *d'un adénome fréquemment non kystique.* Il peut être moins pressé d'intervenir chirurgicalement; cependant il faut s'y décider avant que des désordres incurables soient constitués.

2° Du point de vue *symptomatologique*, les plus importantes de ces formes à symptômes de tumeur prédominants sont :

a) *les formes oculaires*, qui traduisent un développement suprasellaire précoce, quasi d'emblée dans certains cas :

b) *les formes céphalalgiques*, dans lesquelles la céphalée rétro-orbitaire est vite remplacée par une céphalée diffuse à prédominance occipitale, quelquefois même par un syndrome méningé d'apparition plus ou moins rapide;

c) *les formes hypothalamiques*, dans lesquelles tel trouble des fonctions hypotalamiques peut être prédominant : du sommeil, de la régulation psychique ou thermique, de la circulation, du métabolisme de l'eau;

d) *les formes à évolution anormales plus rares*, formes *neurologiques*, les formes à développement postérieur.

C'est dans les deux premières, lorsqu'elles sont d'apparition rapide et en rapport avec un adénome kystique que la neurochirurgie connaît ses plus beaux succès. Les dernières sont les plus graves. C'est pour certaines d'entre elles que peuvent se discuter les indications de la voie basse.

C. — **Adénomes de transition.**

Dans cet exposé pratique nous rattachons les adénomes dits de transition au groupe des adénomes acidophiles.

Au point *de vue clinique*, en effet, ils s'accompagnent d'un tableau fruste d'acromégalie. Les malades sont, en outre, adipeux ou maigres comme peuvent l'être des acromégales typiques. Ils ont habituellement une dépression des fonctions génitales; comme pour les adénomes acidophiles ordinaires, celle-ci est souvent plus tardive que dans les adénomes chromophobes.

Les indications thérapeutiques de ces adénomes sont celles des adénomes acidophiles.

D. **Adénomes acidophiles secondaires à des tumeurs intracraniennes non hypophysaires.**

Puech dans sa thèse inaugurale a rapporté des observations anatomiques et cliniques qui prouvent que *certaines tumeurs intracraniennes non hypophysaires peuvent secondairement s'accompagner de symptômes acromégaliques indiscutables* et que dans de tels cas *l'examen microscopique de l'hypophyse met en évidence l'existence d'un adénome hypophysaire acidophile.*

De tels faits s'observent dans des tumeurs non hypophysaires intracraniennes, placées, le plus souvent, au voisinage de la selle turcique (méningiomes latérosellaires, gliome du chiasma, craniopharyngiome, méningiomes suprasellaires, etc.) et parfois éloignées de l'hypophyse (tumeur de la fosse postérieure par exemple, Baudouin et Puech).

L'existence des lésions histologiques de l'hypophyse au cours de tumeurs intracraniennes non hypophysaires conduit à un certain nombre de *déductions:*

1° L'examen minutieux de l'hypophyse, sur coupes sériées et électivement colorées est susceptible de réduire la fréquence des cas étiquetés « acromégalie sans adénome hypophysaire » ou bien « acromégalie sans lésion hypophysaire »; 2° le nombre des cas que Puech a jusqu'à présent observé l'autorise à soutenir que les perturbations neuro-hypophysaires de type acromégalique ne sont pas rares dans les tumeurs intracraniennes non hypophysaires; 3° l'apparition de symptômes acromégaliques au cours de l'évolution de ces tumeurs est susceptible

d'entraîner des erreurs graves de diagnostic et de traitement. Ces erreurs sont à mettre en parallèle avec celles que risque d'entraîner l'apparition dans des conditions analogues du syndrome BABINSKI-FRÖLICH.

L'interprétation de ces faits est délicate. Il est possible que certaines tumeurs juxta-hypophysaires puissent, par irritation, provoquer la réaction chromophile hypophysaire et l'apparition des adénomes microscopiques. Pour les tumeurs à distance il paraît possible d'invoquer sans qu'il y ait en cela rien de contraire aux données de la pathologie générale — le rôle de l'hypertension intracranienne, qui pourrait faire évoluer l'hypophyse vers la réaction chromophile ou chromophobe.

Au point de vue thérapeutique ces faits sont à bien connaître parce qu'une rétrocession partielle des symptômes acromégalique peut s'observer après l'ablation de la tumeur extrahypophysaire primitive.

C. Adénomes basophiles.

Les adénomes basophiles, jusqu'alors considérés comme une découverte de l'examen histologique, sont entrés dans la clinique avec HARVEY-CUSHING. Il s'agit, en général, d'*adénomes de dimensions ordinairement réduites* qui, dans la règle n'ont pas l'évolution anatomique schématisée précédemment.

Ils se traduisent par le *syndrome de* CUSHING : adiposité pléthorique respectant les extrémités, qui s'installe rapidement et s'accompagne de vergetures rougeâtres au niveau de l'abdomen, hypertrichose, acrocyanose, aménorrhée chez la femme, hypertension artérielle, hyperglycémie, polycytémie, raréfaction spéciale des os du squelette visible radiologiquement. Ce syndrome est rapporté par l'auteur *au basophilisme hypophysaire.*

Dans un certain nombre de cas, CUSHING signale l'amélioration des symptômes par la radiothérapie, mais récemment l'auteur a écrit à l'un de nous les bons résultats opératoires qu'il obtient maintenant dans de tels cas.

II. — CRANIOPHARYNGIOMES

Les craniopharyngiomes, deuxièmes en fréquence des tumeurs de l'hypophyse, sont des tumeurs congénitales. Ils se développent aux dépend des nids de cellules épithéliales squameuses, vestiges du tractus pharyngio-hypophysaire primitif.

Anatomiquement les craniopharyngiomes se présentent comme suit :

1° Le plus souvent ils sont *suprasellaires d'emblée:* il s'agit de tumeur de la tige pituitaire;

2° Plus rarement, ils naissent à l'intérieur de la capsule hypophysaire et se comportent alors comme des tumeurs *intrasellaires à développement suprasellaire précoce.* En effet, d'ordinaire ils naissent immédiatement sous la tente de l'hypophyse;

3° Il faut savoir enfin qu'ils peuvent être à point de départ *infrahypophysaire*, et que ces points d'origine d'un même cas peuvent être multiple.

Quelle que soit l'origine lorsqu'on en fait le diagnostic, ces tumeurs sont en général kystiques. Les kystes les plus caractéristiques et les plus habituels contiennent un liquide riche en cristaux de cholestérine. Les parois du kyste sont d'ordinaire bien limitées; elles sont fréquemment le siège de dégénérescence diverses, dont les plus importantes du point de vue radiologique sont des dépôts *de sels calcaires.*

Le diagnostic évident se résume de la manière suivante. Il s'agit plus souvent d'un ENFANT *mais aussi d'un adolescent ou d'un adulte jeune, parfois même d'un adulte plus âgé. L'examen met en évidence des troubles apparus de* FAÇON PRIMITIVE *et d'ordinaire* SANS ORDRE CHRONOLOGIQUE PRÉCIS. *Ceux-ci peuvent être classés en plusieurs syndromes, l'un ou l'autre étant, selon les cas, le premier en date ou prédominant.*

1° SYNDROME D'HYPERTENSION INTRACRANIENNE *particulièrement précoce chez l'enfant et dans les cas à point de départ suprasellaire haut : céphalée, vomissements, constipation, ralentissement du pouls chez un enfant d'intelligence relativement précoce, qui a un crâne d'hydrocéphale donnant à la percussion le bruit de pot fêlé et où la radiographie montre une disjonction des sutures et d'importantes impressions digitales. Assez souvent à l'examen du fond de l'œil, un flou des bords papillaires se surajoute à l'atrophie primitive.*

2° SYNDROME DE PERTURBATION DES FONCTIONS HYPOTALAMIQUES *qui est également précoce dans les formes les plus fréquentes à point de départ suprasellaire : narcolepsie ; hyperou hypothermie, polyurie, troubles de la régulation psychique, troubles du rythme cardiaque, troubles vaso-moteurs passagers (éruptions urticariennes, œdèmes fugaces), ou plus durables (acrocyanose),*

polyglobulie... Tous ces troubles sont variables d'un sujet à l'autre et présentent fréquemment entre eux un certain balancement.

3° SYNDROME DE PERTURBATION DES FONCTIONS HYPOPHYSAIRES : a) *il donne classiquement le tableau* **d'insuffisance hypophysaire** *expérimentale chez les sujets jeunes (troubles d'hypocroissance et hypogénitaux) et réalise les tableaux de l'infantilisme de Lorrain chez l'enfant, du syndrome adiposogénital chez l'adolescent, du dyspituitarisme de Cushing dans les formes évoluant depuis longtemps, de l'infantilisme réversif de Gandy chez l'adulte;* b) *mais, fréquemment dans les craniopharyngiomes suprasellaires il n'a pas cette pureté et donne lieu à des* **syndromes plus dissociés** *sur lesquels Puech, Bissey et Brun ont eu l'occasion d'insister. Les patients, infantiles par certains côtés, peuvent être (du point de vue morphologique, génital, psychique) normaux, ou même précoces, par d'autres ;*

4° SYNDROME DE COMPRESSION DIRECTE DU CHIASMA, *atrophie optique de type primitif, perturbation du champ visuel d'allure hémianopsique bitemporale, ayant rarement la topographie régulier et l'évolution schématique observées dans les adénomes, mais réalisant des altérations irrégulières des champs temporaux, des scotomes centraux, exceptionnellement même une hémianopsie latérale homonyme, troubles d'ailleurs variables avec le point de départ de l'évolution anatomique de la tumeur.*

5° SYNDROME RADIOLOGIQUE *qui consiste :* a) *au point de vue* SELLAIRE, *dans les formes suprasellaires les plus fréquentes, en une tendance à l'aplatissement du haut de la selle avec usure précoce des clinoïdes postérieurs et, dans trois quart des cas environ,* TUMEUR VISIBLE PAR SES CALCIFICATIONS, *soit sous forme de nodules irréguliers disséminés à l'intérieur de la tumeur, soit sous forme de guirlandes, festonnées, périphériques ;* b) *au point de vue cranien, en un syndrome radiologique typique d'hypertension intracranienne ;* c) *au point de vue général, en un certain nombre de signes de dysdéveloppement squelettique (hypodéveloppement avec défaut de soudure des cartillages épiphysaires dans les formes classiques).*

6° Telles sont les différentes catégories de troubles que l'on doit rechercher dans chaque cas. On ne les retrouvera pas tous. Il peut en exister d'autres, en particulier *des troubles neurologiques* (crises convulsives, paralysies, diverses, troubles

de la sensibilité, signes cérébelleux, anosmie, exophtalmie...) qui risquent d'égarer le diagnostic.

Néanmoins dans les cas les plus fréquents de l'enfance, l'association de symptômes hypophysaires, hypothalamiques, et d'hypertension intracranienne doit faire penser à un craniopharyngiome et conduire par conséquent à pratiquer les deux examens indispensables : oculaire et radiologique.

Formes suivant l'age

Les craniopharyngiomes se révèlent surtout pendant la période de croissance, mais aussi à tout âge. Le maximum de fréquence est entre huit et vingt ans.

a) Dans la moitié des cas environ il s'agit d'un *enfant*. Quelque soit le point de départ de la tumeur, le début réel est latent, le début clinique insidieux. Parfois l'enfant a été mené à maintes reprises à la consultation parce qu'il ne grandit pas. Plus souvent il est admis parce qu'il souffre de maux de tête diffus qui vont en s'exagérant et de vomissements violents et soudains sans horaire fixe, quoique plus souvent matutinaux. Ou bien les parents l'amènent pour une baisse progressive de la vision.

Il n'est pas rare que ce début apparent soit assez soudain pour faire discuter un temps les diagnostics de *méningite tuberculeuse* (céphalée, vomissements, constipation, raideur de la nuque), ou bien *d'encéphalite épidémique* (narcolepsie, troubles oculaires, fièvre), ou bien même de *tétanos* (crises d'opistotonos, membres raidis en extension trismus).

Lorsqu'on examine un tel enfant l'attention est généralement attirée par des troubles d'hypocroissance. Le diagnostic sera confirmé par l'examen oculaire qui, chez l'enfant montre fréquemment en plus de l'hémianopsie bitemporale irrégulière un certain degré *d'œdème papillaire* surajouté à l'atrophie optique de type primitif et aussi par l'examen radiologique. Quel que soit l'âge auquel le craniopharyngiome se révélera il peut avoir pour premier symptôme un de ceux qui ont été déjà signalés.

b) Plus souvent, cependant à l'âge de l'adolescence, les malades viennent pour des *troubles dans l'apparition des caractères sexuels secondaires*, les filles notamment pour le retard de l'établissement des règles.

c) *Les jeunes adultes* des deux sexes se plaignent précocement de la *diminution des fonctions sexuelles, d'adiposité.*

d) *Chez les adultes plus âgés* il est important de noter que le syndrome d'hypertension intracranienne et les symptômes hypotalamiques sont plus tardifs. Très longtemps les craniopharyngiomes restent latents. Lorsque les adultes consultent la tumeur est déjà volumineuse. Ils viennent alors fréquemment pour des *symptômes oculaires*, ou bien pour des *symptômes neurologiques atypiques*, qui risquent d'égarer le diagnostic et justifient la *ventriculographie pré-opératoire:* dilatation symétrique des ventricules latéraux, extrémités inférieures des cornes frontales amputées, troisième ventricule non rempli, fait exceptionnel dans les tumeurs de l'hypophyse.

Formes suivant le siège

Lorsque le diagnostic est porté quelque soit son origine; le craniopharyngiome est, en général devenu suprasellaire. Il est important néanmoins, avant l'intervention, d'essayer de préciser si le point de départ a été suprasellaire, intrasellaire, infrahypophysaire. Cela n'est pas toujours possible. Il semble cependant que dans un bon nombre de cas, des arguments importants plaidaient en faveur de telle ou telle origine.

a) **Craniopharyngiome à point de départ suprasellaire.**

Du *point de vue clinique* ces tumeurs de la tige pituitaire sont celles qui donnent précocement *les symptômes de la série hypothalamique* auxquels s'ajoutent bientôt, dans les tumeurs nées le plus haut, des *signes précoces d'hypertension intracranienne*, car elles obstruent vite la cavité du troisième ventricule et les trous de Monro.

Du point de vue oculaire il est classique que les craniopharyngiomes à point de départ suprasellaire haut s'accompagnent précocement d'une altération des quadrans temporaux inférieurs avec scotomes paracentraux, alors que les craniopharyngiomes à point de départ suprasellaire bas altèrent d'abord les champs temporaux supérieurs, sans scotomes paracentraux.

Du *point de vue radiologique*, la selle turcique; longtemps normale dans les types à point de départ haut, en arrive à être aplatie de haut en bas; les clinoïdes postérieures sont plus précocement usées que les antérieures. Même en l'absence de calcifications suprasellaires, ces altérations lorsqu'elles sont très

nettes contribuent à faire porter le diagnostic de craniopharyngiome suprasellaire.

b) **Craniopharyngiomes à point de départ sellaire.**

Ceux-ci lorsqu'ils se révèlent chez l'adulte *sont les plus difficiles à différencier des adénomes chromophobes.* Ils peuvent donner comme eux du point de vue clinique un syndrome d'insuffisance hypophysaire, du point de vue oculaire une hémianopsie bitemporale régulière et une atrophie optique primitive, du point de vue radiologique un agrandissement régulier de la selle turcique. Dans cette variété les perturbations hypothalamiques sont tardives, une étude chronologique rigoureuse des symptômes montrera qu'elles apparaissent secondairement, lorsque la tumeur est devenue suprasellaire. On conçoit que, chez l'adulte, le diagnostic entre adénomes chromophobes et craniopharyngiomes puisse être pratiquement impossible lorsque les calcifications ne sont pas visibles. Dans les mêmes conditions, chez l'enfant le diagnostic se porte sur l'argument de fréquence.

c) **Craniopharyngiomes à point de départ infrahypophysaire.**

Les deux cas que Puech a eu l'occasion d'observer se sont accompagnés de gros troubles de la série cérébelleuse. Le plancher de la selle turcique était creusé, la lame quadrilatère était détruite. Malgré la présence, dans l'un de ces cas de quelques calcifications rétrosellaires la ventriculographie fut pratiquée chez les deux malades, en raison de la prédominance des symptômes cérébelleux.

Tel est dans ses grandes lignes le diagnostic des craniopharyngiomes.

Ces tumeurs kystiques sont, avant tout, chirurgicales. Leur siège, leurs limites parfois imprécises, la possibilité de points de départs multiples font leur gravité. Bien que la radiothérapie ne soit pas primitivement indiquée dans ces tumeurs en raison de leur contenu kystique, la *radiothérapie postopératoire* peut avoir des indications après évacuation du kyste et ceci particulièrement dans les formes postérieures.

Conclusion

Telle est dans ses grandes lignes l'orientation thérapeutique à envisager dans les tumeurs de l'hypophyse. Dans chaque cas les indications thérapeutiques *seront basées sur un diagnostic précis et varieront suivant le stade évolutif.*

Auparavent on devra éliminer la possibilité d'*une tumeur juxtasellaire, dont certaines, les méningiomes par exemple sont uniquement chirurgicales, et aussi la possibilité d'autres affections telles qu'arachnoïdites optochiasmatiques* qui sont justiciables d'un traitement mixte, médical, chirurgical et radiothérapique.

BIBLIOGRAPHIE

Cl. VINCENT, M. DAVID et P. PUECH : Présentation de huit malades atteints de tumeurs cérébrales diverses, opérés et guéris. *Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*. 15 nov. 1929, n° 30.

Cl. VINCENT, P. PUECH et M. DAVID : Sur deux cas de tumeurs de la région hypophysaire. Traitement chirurgical. Guérison. *Rev. Neurol.*, Mars 1931, n° 3.

Cl. VINCENT, P. PUECH et M. DAVID : Du pronostic des interventions chirurgicales pratiquées sur les régions hypophysaire et chiasmatique par voie transfrontale. *Rev. Neurol.*, Mars 1931, n° 3.

Cl. VINCENT : Le traitement chirurgical des compressions directes du chiasma et du nerf optique dans le crâne. *Soc. d'ophtalmol. de Paris*, Mai 1932.

P. PUECH : Syndrome acromégalique au cours de tumeurs intracraniennes non hypophysaires. Adénome acidophile microscopique de l'hypophyse. Thèse de Paris, 1932.

A. BAUDOUIN et P. PUECH : Syndrome acromégalique apparu au cours de l'évolution d'une tumeur de l'angle ponto cérébelleux. Adénome acidophile de l'hypophyse. (Des syndromes neuro-hypophysaires au cours des tumeurs intracraniennes non hypophysaires. *Rev. Neurol.*, Déc. 1934, n° 6.

P. PUECH et L. STUHL : Adénomes de l'hypophyse. Aspects radiologiques schématiques de la selle turcique. *Presse Medicale*, n° 55, 11 juillet 1934.

P. PUECH : Les tumeurs de l'hypophyse. Leur diagnostic précoce et les indications thérapeutiques. *Annales de thérapie Biologique*, n° 1, 15 oct. 1934, pp. 23-74.

P. PUECH et L. STUHL : Contribution à l'étude radiologique des tumeurs de l'hypophyse et de la région hypophysaire. *Presse Médicale*, n° 92, 17 nov. 1934.

Cl. VINCENT, M. DAVID et P. PUECH : Traitement chirurgical des craniopharyngiomes. VII[e] Congrès des Pédiatres de langue française, Strasbourg, oct. 1931.

P. PUECH, BISSERY et BRUN : Contribution à l'étude des craniopharyngiomes. Perturbations morphologiques, génitales, psychiques (syndromes dissociés). *Rev. Neurol.*, n° 3, mars 1934.

Cl. VINCENT, P. PUECH et M. DAVID : A propos de sept cas d'arachnoïdite optochiasmatique. *Rev. Neurol.*, n° 6, juin 1931.

P. PUECH, M. DAVID et M. BRUN : Contribution à l'étude des arachnoïdites optochiasmatiques. *Rev. d'oto. Neuro. Opht.* T. XI, n° 9, nov. 1933.

Cl. VINCENT et P. PUECH : Sur quelques erreurs dont la ventriculopophie peut être la cause. *Rev. Neurol.*, n° 5, mai 1934.

Q. COURTOIS, P. PUECH et E. JACOD : Syndrome tumoral, présentation démentielle. Méningite kystique optochiasmatique révélée par l'intervention. *Annales Méd. Psychol.*, n° 2, juillet 1934, p. 265.

P. PUECH et D. MAHOUDEAU : Les arachnoïdites optochiasmatiques. Leur diagnostic et les indications thérapeutiques. *Gazette Médic. de France*, n° 3, 1[er] février 1935.

R. MONIER-VINARD, P. PUECH et G. TSOCANAKIS : Arachnoïdite optochiasmatique. *Soc. d'oto. neuro. ophtalmo. de Paris*, sc. du 20 juin 1935.

INDICATIONS ET RÉSULTATS DES PARATHYROÏDECTOMIES

PAR

A. TAILHEFER et E. AZERAD

Les indications de la parathyroïdectomie sont à l'ordre du jour. Déjà en 1933 WELTI et JUNG avaient présenté au Congrès français de chirurgie un rapport substantiel sur cette question. Plus récemment CHIFFOLIAU et BRAINE, à l'occasion du dernier Congrès de la Société internationale de Chirurgie lui ont consacré une étude très documentée, rapportant la statistique du Prof. LERICHE, animateur en France de cette nouvelle « chirurgie physiologique ».

Pour comprendre et discuter les indications de la parathyroïdectomie il est indispensable de se remémorer les quelques connaissances dont nous pouvons disposer concernant la physiologie de ces glandules. Le prof. L. BINET en a fait un très clair exposé à ce même Congrès de la Société internationale de Chirurgie.

Les parathyroïdes sont véritablement les glandes « calco-régulatrices ». Leur ablation chez le chien entraîne la mort rapidement au milieu d'un tableau caractérisé essentiellement par des accès tétaniques répétés, subintrants, une hyperthermie considérable et de la polypnée. BOURGUIGNON et TURPIN ont signalé de plus l'élévation de la chronaxie musculaire et l'hypo-excitabilité du nerf régulateur de la circulation.

Mais c'est surtout le syndrome humoral de cette parathyroprivation qui mérite de retenir l'attention. Il y a déséquilibre acido-basique avec abaissement de la réserve alcaline. La teneur du sang en cholestérol est élevée, de même celle des graisses. Le taux des polypeptides est augmenté. Les convulsions seraient dues à la formation d'un poison spécial, la guanidine.

L'étude des modifications des éléments minéraux prend, pour le médecin, une importance capitale. L'hypocalcémie est l'élément fondamental. Le taux du calcium sanguin, normalement compris entre 0 gr. 095 et 0 gr. 105 par litre de sérum (GILLAU-

MIN) peut tomber à des valeurs de moitié inférieures. La teneur en phosphore varie en sens inverse.

Les expériences de greffe parathyroïdienne, de même que les injections répétées de la *parathormone* isolée par COLLIP ont permis d'isoler un syndrome physiologiquement opposé d'hyperparathyroïdie, où les modifications humorales sont inverses des précédentes.

Cependant il faut savoir que là où la calcémie est normale, greffes ou injections de parathormone ne provoquent jamais d'hypercalcémie. S'il s'agit par contre de chiens parathyroprivés avec hypocalcémie, on voit dans ces cas la calcémie se relever vers le taux normal.

Ceci semble indiquer qu'un mécanisme régulateur très précis intervient pour maintenir la calcémie à un certain taux.

En pratique c'est de l'étude de la calcémie que découlent la plupart des indications de la parathyroïdectomie. Malgré quelques critiques, elle reste le test le plus fidèle. En effet, S'IL N'EXISTE PAS D'HYPERCALCÉMIE LA PARATHYROÏDECTOMIE PARTIELLE RESTERA SANS INFLUENCE SUR LE TAUX DU CALCIUM SANGUIN. AU CONTRAIRE S'IL Y A HYPERCALCÉMIE L'EXÉRÈSE CHIRURGICALE D'UNE PARTIE DES GLANDULES RAMÈNE LE CALCIUM SANGUIN VERS UN TAUX NORMAL. Tel est le fait capital.

Indications générales des parathyroïdectomies.

Il apparaît donc que ces interventions seront indiquées dans les affections où existent des modifications du calcium sanguin, notamment dans le sens de l'élévation. L'expérience montre que s'il en est le plus souvent ainsi, il n'en est cependant pas toujours ainsi.

Quoi qu'il en soit on peut grouper ces affections sous trois rubriques principales :

A. Affections squelettiques.
B. Affections articulaires (Rhumatisme chronique).
C. Affections non ostéo-articulaires : Sclérodermies.

A. **Affections squelettiques.**

On a traité par la parathyroïdectomie un certain nombre d'affections ou de dystrophies du système osseux. De toutes ces dernières L'OSTÉITE FIBRO-KYSTIQUE GÉNÉRALISÉE, MALADIE OSSEUSE DE RECKLINGHAUSEN constitue la principale et la plus sûre

des indications de la parathyroïdectomie. Tous les travaux récents ont en effet démontré que son existence est liée à celle d'un adénome parathyroïdien déterminant une hyperactivité fonctionnelle de la glande atteinte. De là le nom d'*ostéose parathyroïdienne* donné par MAY et LIÈVRE à la maladie.

« Cette ostéopathie diffuse, caractérisée par la mobilisation du calcium vers les humeurs et les tissus, et son excrétion au dehors, par la décalcification osseuse avec fibrose médullaire, coexistant avec un adénome secrétoire parathyroïdien, appartient à la chirurgie, l'ablation de la tumeur parathyroïdienne faisant rétrocéder les lésions ou tout au moins en arrêtant la progression. C'est un syndrome typique d'hyperparathyroïdie. A l'heure actuelle plus de cent cas de cette affection ont été opérés, la plupart avec succès » (CHIFFOLIAN et BRAINE).

La maladie osseuse de RECKLINGHAUSEN est actuellement une entité morbide bien définie et si l'auteur qui lui a donné son nom l'englobait avec la maladie de PAGET, l'ostéomalacie et le rachitisme dans un même cadre, elle doit aujourd'hui en être séparée nettement. Il faut donc pouvoir en poser le diagnostic de façon précise si l'on veut poser une indication opératoire judicieuse.

L'affection s'observe surtout chez des adultes jeunes et du sexe féminin. Le début est marqué par de vagues douleurs osseuses. Il existe parfois déjà des signes de perturbation du métabolisme calcique : lithiase urinaire, par exemple. Puis apparaissent les déformations osseuses. Ce sont d'abord des tuméfactions dures au palper et faisant corps avec l'os. Plus tard les déformations s'accentuent; dues au ramollissement du squelette, elles consistent en raccourcissements et incurvations et parfois fractures pathologiques. L'évolution s'étale sur 3 à 6 années et aboutit à la mort par cachexie.

Le diagnostic se fait pratiquement sur deux examens principaux, la radiographie et le dosage du calcium sanguin. Il importe surtout de préciser les caractères différentiels des images radiographiques : il y a un double processus de destruction et de reconstruction, ce dernier différenciant l'ostéose parathyroïdienne de l'ostéoporose simple et de l'ostéomalacie. En plus de la transparence osseuse qui traduit la décalcification squelettique, on constate un élargissement de la cavité médullaire, un amincissement de la corticale et un bouleversement de l'architecture osseuse; enfin, apparaissent les cavités osseuses, les géodes qui siègent surtout dans la région dia-

épiphysaire des os longs. Il est indispensable, étant donné le caractère généralisé de la maladie, de pratiquer un inventaire radiologique complet du système osseux. On distingue ainsi la maladie de RECKLINGHAUSEN du kyste essentiel des os et des autres dystrophies, de la maladie de PAGET en particulier.

Il est exceptionnel que la palpation du cou puisse révéler l'adénome. Mais avant de poser l'indication opératoire, il faut affirmer le diagnostic par la recherche de l'hypercalcémie. Celle-ci est en effet constante : elle varie de 0 gr. 120 à 0 gr. 200 et parfois plus. On peut préciser également l'hypercalciurie et l'hypophosphorémie.

Dans l'état actuel de la question, ce diagnostic doit faire conseiller l'opération; la maladie osseuse de RECKLINGHAUSEN est presque toujours très améliorée et souvent guérie par la parathyroïdectomie ou plus exactement par l'exérèse de l'adénome parathyroïdien. C'est la raison pour laquelle, nous nous sommes permis d'insister sur les signes précis de cette maladie. Les autres dystrophies, telles que l'ostéomalacie, le rachitisme tardif, se distinguent de l'ostéose parathyroïdienne en ce qu'elles sont des maladies par carence calcique et non pas trouble du métabolisme du calcium. On a pourtant signalé dans ces affections l'hypertrophie des parathyroïdes. Mais pour les auteurs récents, il s'agit d'une simple hyperplasie fonctionnelle, la fonction parathyroïdienne s'exerçant alors à son maximum pour corriger, aux dépens du calcium du squelette, l'hypocalcémie humorale. Dans ces conditions, l'ablation des parathyroïdes serait illogique et nuisible.

La parathyroïdectomie a pu donner quelque succès dans d'autres maladies des os; mais les indications sont ici bien aléatoires. D'ailleurs la calcémie dans ces affections reste à peu près normale; maladie de PAGET, ostéoporoses, kystes essentiels, tumeur à myéloplaxes, ostéopétroses, léontiasis ossea (ostéopathie hypertrophiante avec hyperostoses cranio-faciales) dans lequel la calcémie est parfois légèrement augmentée. LERICHE et JUNG ont publié un cas de guérison pour un cal fracturaire douloureux avec hypercalcémie. Dans les fragilités osseuses anormales : ostéopsathyrose ou maladie de LOBSTEIN (sclérotiques bleues, surdité, déformation cranienne, fragilité osseuse, caractère familial), la parathyroïdectomie ne semble pas avoir d'indications bien précises.

Dans tous ces cas les indications sont bien empiriques et l'on doit, semble-t-il, s'en tenir à une prudente réserve.

B. **Affections articulaires: rhumatisme chronique.**

Il paraît très difficile, sinon impossible de formuler aujourd'hui une opinion précise et valable sur les indications de la parathyroïdectomie dans les affections rhumatismales. Il faudrait d'abord pouvoir apporter quelque clarté à la classification des différentes formes de rhumatisme chronique ankylosant non infectieux (polyarthrite ankylosante) pour lesquelles on pourrait discuter l'exérèse parathyroïdienne partielle.

Oppel (de Leningrad), son élève Samarin, puis Leriche et Jung ont été les créateurs de cette chirurgie de la poly-arthrose ankylosante. Il semble bien d'après l'expérience de Leriche, que l'opération ne soit indiquée que dans les cas où l'on trouve une hypercalcémie, ce qui paraît peu fréquent (un cas sur onze d'après Welti). La question est, on le voit, encore à l'étude, les résultats sont inconstants, d'autres, paradoxaux, et c'est ainsi que Weissenbach et Françon ont obtenu des résultats indiscutables par injections, de parathormone.

Leriche a également insisté sur les bons résultats que pouvait donner la parathyroïdectomie dans le traitement de la spondylose rhizomélique, surtout dans les cas qui s'accompagnent d'hypercalcémie. Cependant M. P. Weill objecte que la calcémie est toujours normale dans cette affaction et que les bons résultats obtenus (et qui paraissent incontestables) ne sont en réalité que transitoires.

Fait curieux les améliorations constatées le sont presque toujours dans un délai très bref après l'intervention parfois même dans les douze ou les vingt-quatre heures qui suivent celle-ci. Aussi a-t-on pu se demander si l'action favorable observée ne relève pas en réalité de l'action locale sur le sympathique. Cette opinion paraît d'autant plus justifiée que nombre d'opérateurs reconnaissent qu'ils n'ont aucune certitude d'avoir véritablement enlevé la parathyroïde, celle-ci étant difficile à reconnaître lorsqu'elle n'est pas hypertrophiée. Des examens biologiques exécutés sur les pièces opératoires semblent même fournir la preuve du contraire.

C. **Affections non ostéo-articulaires: la Sclérodermie.**

L'indication de la parathyroïdectomie a été étendue, sur la foi de théories plus ou moins bien établies, à diverses affec-

tions comme l'ulcus gastrique et la lithiase rénale. Les résultats ont été, on pouvait s'y attendre, des plus aléatoires.

De toutes ces affections non ostéo-articulaires auxquelles peut s'adresser la parathyroïdectomie, seule la *sclérodermie* dans ses formes progressives et généralisées, paraît pouvoir bénéficier de l'exérèse partielle des parathyroïdes associée parfois aux sympathectomies. La filiation entre l'hyperparathyroïdisme et la sclérodermie serait la suivante pour LERICHE et JUNG : 1° hyperparathyroïdisme initial; 2° ostéolyse intermédiaire (et de fait la radiographie montre la raréfaction osseuse corticale des phalanges unguéales parfois presque totalement disparues); 3° atrophie et surcharge calcique de la peau au niveau de laquelle des dosages ont montré une hypercalcie locale très importante de 25 à 30 % plus élevée qu'en peau saine. L'hypercalcémie peut exister et la parathyroïdectomie la ramène à la normale tandis que les téguments s'assouplissent. Il semble bien que la sclérodermie soit avec la maladie osseuse de RECKLINGHAUSEN, mais cependant en deuxième plan, une des meilleures indications actuelles de la parathyroïdectomie.

Il nous reste à préciser dans quelles conditions peuvent se faire ces opérations, quelle est leur gravité, leur difficulté, autant de questions que doit se poser le médecin avant de faire opérer un malade afin d'apprécier le risque opératoire en fonction du résultat thérapeutique.

En principe cette chirurgie qui se fait sous anesthésie locorégionale n'a pas de gravité opératoire, mais la parathyroïdectomie est de difficulté très variable suivant qu'elle s'adresse à l'adénome de la maladie de RECKLINGHAUSEN dont le volume est celui d'une cerise ou d'une châtaigne, ou à une glande parathyroïde normale ou subnormale. Dans le premier cas, l'opération est bien plus facile, on risque beaucoup moins les complications opératoires surtout si l'examen clinique ou même radiographique a pu préciser le côté où se trouve l'adénome. Habituellement on n'a qu'une idée assez imprécise sur ce côté, ce qui oblige à une exploration chirurgicale bilatérale par incision en cravate de la thyroïdectomie subtotale habituelle. Si, au contraire, le chirurgien doit extirper une parathyroïde normale, l'opération est autrement difficile et c'est alors que l'on peut voir des complications opératoires telles que la blessure du récurrent. Ces parathyroïdectomies ne doivent se faire que d'un seul côté, car si la disposition des glandules est assez variable (2 de chaque côté en général, l'une supéro-in-

terne, l'autre supéro-externe) elle est habituellement symétrique et ceci donne pratiquement l'assurance de respecter une quantité suffisante de tissu parathyroïdien. Il faut savoir également que la recherche des parathyroïdes normales peut rester vaine, LERICHE conseille alors de pratiquer une « parathyroïdectomie physiologique » en liant l'artère thyroïdienne inférieure qui est seule nourricière des glandules et en réséquant son bouquet de branches terminales.

Les accidents graves d'insuffisance parathyroïdienne sont rares après toutes ces opérations, on a observé cependant quelques cas de tétanie mais ils cèdent en général aux injections de parathormone (parathyrone) et à la médication calcique.

En conclusion, il faut, dans les indications de la parathyroïdectomie, faire une place spéciale à la maladie de RECKLINGHAUSEN : l'extirpation de l'adénome parathyroïdien est plus facile que celle d'une glandule peu modifiée et les résultats sont excellents lorsque l'opération n'est pas faite trop tardivement : l'ostéolyse est arrêtée et les lésions arrivent à se calcifier secondairement.

LES LIVRES NOUVEAUX

Les fiches de pratique médicale (Direction scientifique : Dr Desfour, de Montpellier ; Administration : 15, boulevard Baudoin, Bruxelles), dont nous recevons de nouvelles et imposantes séries (plus de 1.000 pages), toutes mises à jour 1935, tiennent bien leurs promesses et répondent au programme tracé par ses promoteurs et souhaité par les praticiens.

Il nous parait utile de rappeler que chaque Fiche de 2, 4, 8 ou 12 pages in-8°, rédigée et signée par un professeur de Faculté ou un médecin qualifié traite d'une question de pratique courante et rappelle au médecin l'essentiel de ce qu'il doit connaître d'une question médico-chirurgicale.

La réunion de ces Fiches constitue donc un excellent organe de documentation du médecin omnipraticien. C'est en même temps un instrument de travail commode et pratique.

Le Fichier sera constamment tenu à jour, car dès qu'une notion nouvelle sera acquise, une nouvelle Fiche sera immédiatement rédigée et ira remplacer automatiquement dans le Fichier l'exemplaire qui paraîtra vieilli.

Cette innovation sera certainement bien accueillie dans le corps médical. Elle est appelée à un gros succès.

A l'heure qu'il est, la publication des premières Fiches est achevée. Et, pour cet été déjà, on nous annonce la parution de quelques Fiches de remplacement et de complément.

Mon Menu.— Guide d'hygiène alimentaire, par Prosper Montagné et le Dr A. Gottschalk (1 vol. Société d'Applications scientifiques, 14, rue Trudaine, Paris)

Dans un article récent nous écrivions en substance : « Lequel d'entre nous n'a souvenir des acrimonieuses doléances des malades qu'il vient de soumettre à un régime ? » Uniformité entraînant l'anorexie, le dégoût d'une alimentation toujours pareille à elle-même, ce sont des plaintes que nous entendons journellement. Et chacun de s'ingénier à dénicher de bonnes recettes qui puissent convenir à ces patients... rebelles. Voici un livre qui nous tire d'un bien grand embarras. Il a le grand avantage d'avoir été écrit par un maître renommé de la cuisine française dont l'éloge n'est plus à faire, et un spécialiste très au courant des questions de diététique. Quelle plus heureuse collaboration pouvait-on imaginer. On y trouve, après quelques notions préliminaires sur l'utilité des régimes, une étude générale des aliments et des besoins alimentaires. Puis, et c'est là l'originalité de cet ouvrage, diverses recettes y sont données, classées suivant l'ordre qu'elles doivent occuper dans le menu (Hors d'œuvre, potages, œufs, poissons, viandes, légumes, farinages, entremets) et à côté de chacunes d'elles le médecin a inscrit ses avantages et inconvénients considérés du point de vue thérapeutique Celà nous dispensera de répondre à ces questions si souvent adressées sur la digestibilité ou non de tel ou tel plat qui nous

mettent chaque fois dans l'embarras ! Des considérations diététiques fort intéressantes précèdent l'exposé de chaque chapitre.

En somme un livre très pratique pour le malade, et très utile pour le médecin.

E. Azérad.

La Diurèse. Le rythme des éliminations chimiques par l'urine et ses corrélations avec d'autres rythmes fonctionnels, par René Porak. Vigot frères, éditeurs.

Bien que ce livre ne traite d'aucune médication particulière, nous ne pouvons omettre de signaler cet important travail qui ouvre une voie nouvelle à la physiologie de la thérapeutique.

L'auteur suit avec une précision qui n'avait jamais été obtenue auparavant, l'action du climat, de la suralimentation et du surmenage sur les rythmes de l'hydrurie et des composants chimiques de l'urine. Sans partager toutes les idées de l'auteur qui essaie de ramener le début des maladies à des derythmies, on ne peut contester l'usage que pourrait tirer le thérapeute d'une méthode qui mesure toutes les fluctuations fonctionnelles sous l'influence du traitement. On ne suivra jamais avec assez de précision les réactions particulières des malades traités. C'est en suivant avec précision les effets physiologiques des médicaments qu'il sera possible de discriminer les médicaments utiles, des médicaments inutiles ou nuisibles et d'éviter les accidents thérapeutiques si fréquents.

J. L.

Le traitement chirurgical du goitre exophtalmique et des goitres avec hyperthyroïdie, par Louis Courty et M. Ansel. 1 vol. in-8° de 312 pages avec 36 figures et 31 courbes : 60 francs.

Le traitement des goitres hyperthyroïdiens avec ou sans exophtalmie est entré, depuis quelques années, dans la phase chirurgicale. A l'étranger, en particulier en Angleterre et en Amérique, les statistiques opératoires portent sur des chiffres considérables, et la mortalité, si lourde autrefois, est devenue tout à fait minime.

Le livre que vient de publier le Professeur L. Courty (de Lille) avec la collaboration de M. Ansel, vient donc très opportunément attirer l'attention du public médical français sur la chirurgie de Basedowisme ; il comble aussi une lacune, car il n'existait aucun travail d'ensemble où le chirurgien désirant approfondir cette question difficile, puisse se renseigner utilement.

Avant de décrire les techniques opératoires, les auteurs ont jugé nécessaire de rappeler quelques notions indispensables de pathologie thyroïdienne. C'est ainsi qu'ils étudient en quelques chapitres les hyperthyroïdies au point de vue clinique, les syndromes para-basedowiens, les variations de l'hyperthyroïdie, les poussées aiguës du Basedowisme.

La façon d'interpréter le métabolisme basal, pour conduire le traitement chirurgical des goitres hyperthyroïdiens, est l'objet d'une étude approfondie et très originale.

Mais la partie la plus importante de l'ouvrage est consacrée au traitement chirurgical.

Un chapitre spécial est consacré aux soins préopératoires, qui, dans cette chirurgie, conditionnent absolument le succès.

Les auteurs montrent la nécessité de préparer les malades à l'opération d'une façon particulière et soulignent l'importance du traitement iodé préalable.

Ils conseillent l'anesthésie locale qui permet d'effectuer toutes les interventions sur le corps thyroïde.

Puis ils étudient les principes directeurs de l'intervention : prudence dans l'indication opératoire ; choix du moment favorable à l'intervention, en dehors des poussées évolutives d'hyperthyroïdie ; principe des interventions fractionnées.

Les ligatures des artères thyroïdiennes que les auteurs préfèrent appeler section des pédicules thyroïdiens sont longuement étudiées au point de vue physiologique et thérapeutique ; ils les conseillent dans les cas graves comme premier temps opératoire, pouvant amener une baisse sensible du métabolisme basal, et permettant de tâter la susceptibilité du malade à la chirurgie.

Mais le traitement rationnel reste *la thyroïdectomie subtotale*, en un ou en plusieurs temps suivant la gravité de l'hyperthyroïdie.

Ce livre est appelé un légitime succès.

Le Gérant: G. DOIN.

Sté Gle d'Imp. et d'Ed., 1, rue de la Bertauche, Sens. — 7-36.

TOME 187 N° 6 1936

BULLETIN GÉNÉRAL DE THÉRAPEUTIQUE

THÉRAPEUTIQUE CARDIO-VASCULAIRE ET RÉNALE

SOMMAIRE DU N° 6 — 1936

LA THÉRAPEUTIQUE CARDIO-VASCULAIRE EN 1935

PAR

Le Dr André MEYER,
Chef de Clinique à la Faculté de Médecine.

Le traitement des maladies du cœur a été en 1935 l'objet de travaux fort intéressants. Deux monographies du prof. Vaquez ont mis au point de façon remarquable la question de la digitale et celle de l'ouabaïne. Pour ce dernier médicament en outre, de nouvelles acquisitions, tant dans sa posologie que dans les indications de son emploi, ont marqué ces derniers mois.

Enfin si les rapports entre le goitre exophtalmique et l'insuffisance cardiaque avaient déjà donné lieu à de nombreuses études ces derniers temps, ils furent encore beaucoup plus lon-

guement discutés cette année. De plus, les facteurs endocriniens semblent devoir prendre une place de plus en plus importante dans les cardiopathies. Certaines cirrhoses bronzées, le myxœdème, ont été à juste titre incriminés. Il y a là tout un chapitre nouveau de la cardiologie qui peut être riche d'enseignement thérapeutique.

***

I. — Les tonicardiaques.

On ne prescrit presque plus en France la digitale sous forme de *préparations galéniques.* A l'étranger, cependant, divers auteurs y restent très attachés. Le prof. VAQUEZ (1) est revenu sur les avantages de ce mode thérapeutique qui résultent du fait qu'on emploie la drogue totale et que pratiquement l'action en serait parfois supérieure. Mais il en a montré par ailleurs les inconvénients qui se résument dans l'action variable de la digitale ainsi administrée qui est instable et se trouve modifiée selon son ancienneté, sa provenance, son degré de maturation, le moment et le lieu de la récolte, etc. Cette même variabilité se retrouve dans les teintures. Dans tous ces cas, le titrage biologique est pratiquement impossible. Les *glucosides* n'ont aucun de ces inconvénients et l'on ne se heurte dans leur emploi qu'à deux obstacles, d'une part l'absence d'un glucoside hydrosoluble qui en permette l'injection rapide et d'autre part la difficulté d'un regroupement synthétique de ces produits. En pratique ces obstacles n'ont pu être surmontés, et l'on en est resté à l'usage habituel de la digitaline dont il est superflu de redire les vertus.

Mais le problème a semblé trouver une voie nouvelle quand apparut la *Digitalis lanata.* Parmi les glucosides de cette digitale d'utilisation récente, on a pu individualiser la digilanide dont la solubilité et l'action rapide réaliseraient une grosse amélioration selon LUTEMBACHER. Le prof. VAQUEZ ne croit pas qu'il y ait là un véritable avantage. Pour lui l'action lente et retardée de la digitaline serait au contraire très précieuse et pour une action plus immédiate, plus brutale l'ouabaïne reste la médication de choix. Toutefois il n'est pas sans intérêt d'avoir un nouvel élément dans la gamme des traitements tonicardiaques. Il est possible qu'il ait une action dans certaines insuffisances cardiaques où toutes les autres drogues se montrent inefficaces.

Poursuivant l'étude des tonicardiaques M. VAQUEZ en arrive à l'ouabaïne (2). Il montre que ce produit maintenant d'un usage si courant et si précieux trouve toujours les mêmes indications essentielles que celles qu'il donna pour la première fois avec LECONTE, CLERC et LUTEMBACHER. Elles peuvent se résumer de la façon suivante :

A. — INDICATIONS MAJEURES

1° La dilatation aiguë des cavités cardiaques. Dans ce cas il s'agit en général d'insuffisance ventriculaire gauche car c'est la cause la plus habituelle de dilatation cardiaque, mais les insuffisances ventriculaires droites, le rétrécissement mitral, toutes affections susceptibles d'occasionner la distension du muscle peuvent être en cause;

2° L'insuffisance irréductible du cœur. Là le prof. VAQUEZ distingue deux groupes :

a) D'une part le cas du cardiaque qui résiste à la digitaline alors que cette substance avait primitivement une action favorable. Il faut alors avoir recours à l'ouabaïne et il n'est pas impossible qu'après ce traitement la digitaline reprenne son efficacité première;

b) D'autre part celui des malades qui se montrent d'emblée réfractaires à l'action de la digitale. C'est le fait en particulier de l'insuffisance des cavités droites.

B. — INDICATIONS AUTRES

1° Les cardio-rénaux;

2° Le collapsus des maladies infectieuses;

3° Les maladies infectieuses des enfants et plus spécialement la diphtérie.

C. — INDICATIONS SECONDAIRES

1° La tachycardie paroxystique invétérée quand les troubles du rythme passent au deuxième plan et que seul compte le danger de la dilatation cardiaque;

2° La bradycardie avec insuffisance cardiaque où la digitaline est contre-indiquée;

3° L'alternance du cœur.

Si nous voulons donc résumer l'exposé si clair du prof. VAQUEZ nous pourrons conclure que l'indication de l'ouabaïne

est triple et qu'on l'emploie quand on veut agir vite, quand la digitale est inefficace, quand la digitale est contre-indiquée. Pratiquement il n'existe aucune contre-indication à l'usage de l'ouabaïne. La voie intraveineuse doit être seule utilisée, la voie intramusculaire étant beaucoup moins active car l'ouabaïne se fixerait alors sur d'autres muscles et émousserait son efficacité avant d'atteindre le muscle cardiaque.

La dose maintenant classique qu'indique le prof. VAQUEZ exige qu'on ne dépasse pas le quart de milligramme par injection, la cure devant, par injections quotidiennes, amener à l'usage d'une quantité totale de 1 mgr. 1/2. CLERC et BASCOURRET (3) ont récemment insisté sur la nécessité fréquente de dépasser cette dose totale sans d'ailleurs qu'il en résulte quelque inconvénient. Après BOUCHUT et MORENO, LAUBRY et PEZZI, ils pensent qu'il faut souvent pratiquer des cures ininterrompues de 20 à 60 injections, voire davantage et BASCOURRET (4) cite le cas d'un malade chez lequel il dut faire 400 injections du produit en un an. En résumé on n'a pas à compter, quand on utilise l'ouabaïne, avec les phénomènes d'accumulation qui dominent les règles de la posologie digitalique.

Dans la seconde partie de leur mémoire, CLERC et BASCOURRET se demandent d'où vient la divergence entre les résultats si remarquables de l'ouabaïne par voie intraveineuse et la modestie d'action de cette même drogue utilisée par la bouche. Ils ont pensé être autorisés à dépasser progressivement dans des proportions très importantes la dose maximum classique. Déjà l'on avait remplacé habituellement la dose d'un milligramme par une dose de 2 à 4 milligrammes et l'on utilisait la solution à quatre pour mille au lieu de la solution primitive au millième. Avec la solution à 4 pour 1.000 récemment THIROLOIX, ANTONELLI et BELLOT (5) avaient déjà donné sans inconvénient un ou deux centigrammes par jour (soit des doses de 125 à 250 gouttes). CLERC et BASCOURRET emploient une solution d'ouabaïne à 2 % (Actibaïne Nativelle) dont ils donnent une dose totale quotidienne de 50 à 75 gouttes (soit 2 à 3 centigrammes) répartie en 2 à 3 prises. Nous voici donc bien loin du milligramme de naguère. Très vite on dut utiliser une dose quatre fois plus forte, et aujourd'hui on ne pense pouvoir obtenir de résultats intéressants qu'avec des quantités de 2 à 3 centigrammes par vingt-quatre heures. Mais il semble bien qu'il y ait, contrairement à ce qu'on avait vu avec les doses moindres, des résultats presque comparables à ceux de

l'injection intraveineuse qui ne garde plus que le grand avantage de sa rapidité d'action.

Malgré de telles doses ces auteurs n'ont jamais noté de symptômes toxiques. Ils ont signalé simplement une tendance nauséeuse, ou un peu de diarrhée quand on atteint 2 cgr. 1/2. Ces phénomènes d'ailleurs n'existent que dans quelques cas et cèdent complètement dès que l'on diminue légèrement la quantité ingérée.

L'usage de l'ouabaïne ne s'est pas seulement étendu dans sa posologie. LIAN et ABAZA (6) viennent de montrer qu'à côté de l'adrénaline, cette substance pouvait être utilisée en injections intracardiaques au cours de certaines syncopes. Dans une seconde communication (7) ils ont montré les bases expérimentales de cette thérapeutique et en ont précisé les modalités. Pour eux l'emploi de l'ouabaïne en injections intracardiaques doit être tenté dans les états de mort apparente due à une syncope brutale après échec des médications intramusculaires et intraveineuses. Si, comme ils l'ont pu faire eux-mêmes, on se trouve dans des conditions, en vérité bien exceptionnelles, qui permettent la prise d'un électro-cardiogramme on pourra distinguer les cas de fibrillation ventriculaire et les arrêts du ventricule. Dans la première éventualité on s'adressera à l'ouabaïne, on utilisera l'adrénaline dans la seconde. En l'absence (qui est habituelle) de contrôle électrocardiographique, il faut préférer l'ouabaïne à la dose de 1/4 de milligramme dans les syncopes d'origine cardiaque (syndrome de Stokes-Adams ou grande insuffisance cardiaque) et l'adrénaline à la dose de 1 milligramme dans les états de schock. Enfin la syncope chloroformique est une indication à faire usage de l'ouabaïne par voie intracardiaque puisque l'on peut craindre dans ce cas la syncope adrénalino-chloroformique. FAURE-BEAULIEU et CORD (8) ont retrouvé une observation qui semble confirmer l'étude de LIAN et ABAZA, PARAF (9) a également noté un cas favorable. Cependant CLERC (10) croit plus au danger qu'à l'efficacité de ce mode de traitement et craint la possibilité de fibrillation ventriculaire à la suite d'injections intracardiaques d'ouabaïne. FLANDIN (11) est du même avis et redoute en particulier cette méthode dans la syncope chloroformique.

De cette discussion on peut retenir sans plus que, dans les cas désespérés, quand l'adrénaline par voie intracardiaque n'aura pas agi, on pourra sans y trop y attacher d'espoir tenter une injection intracardiaque d'ouabaïne.

*
**

II. — Les insuffisances cardiaques d'origine glandulaire.

L'asystolie basedowienne est connue depuis longtemps et depuis plusieurs années on a essayé de lui opposer le traitement chirurgical. Mais cette dernière année surtout a été riche en publications sur ce sujet. L'accord semble être fait maintenant sur la nécessité de pratiquer la thyroïdectomie même en phase de grande insuffisance cardiaque qui loin de contre-indiquer l'intervention en démontre l'absolue et l'urgente nécessité. WELTI (12-13) en particulier a insisté sur ces faits. Il a montré que grâce à une bonne préparation, grâce à l'anesthésie locale, grâce à des résections glandulaires pratiquées en plusieurs temps on pouvait opérer sans risque appréciable et amener la guérison. Cet auteur insiste sur l'effet thérapeutique particulièrement heureux de la thyroïdectomie totale. Parfois une opération partielle pourra amener la guérison, mais d'autres fois elle sera insuffisante. Cependant il n'est pas sans danger de faire systématiquement une exérèse totale de la glande. Il est certain en particulier que l'on risque beaucoup plus ainsi une lésion des parathyroïdes qui serait susceptible de créer une tétanie parathyréoprive, mais qui de plus serait peut-être à l'origine d'un syndrome de myxœdème postopératoire. Si l'on en croit RODOLFO PUGLIÈSE (14) c'est en effet par une suppléance de ces glandes que s'expliquerait la rareté de l'insuffisance thyroïdienne postopératoire.

Par conséquent la conduite à tenir est la suivante : il faut commencer par une thyroïdectomie subtotale mais pratiquée de telle sorte qu'une intervention itérative soit facile et se trouve toute préparée. Si au bout de quelque temps l'amélioration du malade est insuffisante on sera autorisé à compléter l'opération. C'est ainsi également qu'ont agi LEMAIRE et PATEL (15).

L'intérêt de la thyroïdectomie dans l'insuffisance cardiaque du goitre exophtalmique a fait l'objet de nombreux autres travaux. Parmi ceux-ci il convient de citer en tout premier lieu ceux du prof. Marcel LABBÉ et de ses collaborateurs. Dans une communication récente à la Société médicale des hôpitaux de Paris (16) cet auteur distingue nettement l'action de l'intervention sur les troubles du rythme depuis longtemps classique et son action sur l'insuffisance du myocarde, d'acquisition beaucoup plus récente. A cette occasion HAGUENAU, puis RAVINA ont

demandé qu'on n'oublie pas l'action parfois bienfaisante dans ces cas de la radiothérapie de la région thyroïdienne.

Les relations qui unissent le cœur et le système endocrinien ne se limitent pas à l'asystolie hyperthyroïdienne. Au cours du myxœdème ont été signalées des manifestations cardiaques et récemment Cathala, Ravina et de Font-Réaulx (17) en rapportaient un exemple. Ici c'est l'absorption d'extrait thyroïdien qui est indiquée. Encore faut-il comme y insiste Lian être très prudent dans le maniement de cette thérapeutique.

Il y aurait beaucoup à dire sur les manifestations cardio-vasculaires des états endocriniens. Mais c'est aux seules atteintes thyroïdiennes qu'un traitement a pu être opposé. Aucune opothérapie ne semble pouvoir être proposée dans les insuffisances cardiaques de certaines cirrhoses avec mélanodermie dans les insuffisances cardiaques bronzées selon l'heureuse dénomination de Donzelot, où tout le système glandulaire s'associe à l'atteinte myocardique et qui ont fait l'objet de nombreux travaux récents.

Par contre on en est venu à agir sur le corps thyroïde dans certaines insuffisances cardiaques, où les glandes endocrines ne semblaient pas avoir quelque responsabilité. Il y a quelques années déjà que les chirurgiens de Boston ont pratiqué la thyroïdectomie dans l'asystolie sans hyperthyroïdie. Cette méthode se fonde sur le déséquilibre qui existe chez l'asystolique entre son métabolisme basal resté normal et sa vitesse de circulation considérablement diminuée. Dans l'impossibilité d'agir sur le second facteur par des tonicardiaques on se trouve réduit à tenter l'abaissement du métabolisme basal pour rétablir le parallélisme normal. Blumgart et Berlin (18), Bankoff (19), Lian, Welti et Facquet (20), Cordier et Lagèze (21), Lévine et Eppinger (22) en ont rapporté des exemples favorables. Il faut certes envisager avec réserves une telle intervention chirurgicale mais il ne faut pas non plus l'oublier et il serait souhaitable peut-être d'en tenter plus souvent la chance chez certains cardiaques.

III. — **Le traitement de l'angine de poitrine.**

Cette même thérapeutique a été proposée dans l'angine de poitrine. Lévine et Eppinger (22), D.-M. Berlin (23) rapportent des résultats assez heureux. Mais, comme si souvent, il est

assez difficile de juger une statistique, il vaudrait mieux pour se faire une opinion sur cette intervention étudier avec soin et longtemps quelques cas particuliers d'angor grave.

D'ailleurs dans un volume qu'il vient de consacrer au traitement de l'angine de poitrine, LIAN (24) insiste sur la complexité du syndrome angineux et la difficulté de le soumettre à une thérapeutique univoque. Toutefois il distingue, entre toutes les variétés, l'angor cardio-artériel, la forme la plus fréquente, la plus commune, celle dont le substratum anatomique est une coronarite sténosante. C'est elle surtout qu'il considère quand il expose le traitement qu'il divise en : 1° prescriptions d'urgence contre chaque crise; 2° prescriptions préventives pour diminuer le nombre des crises; 3° traitement de fond :

1° Le traitement d'urgence comprend, outre la cessation de l'effort déclenchant, l'usage de trinitrine, l'inhalation de nitrite d'amyle et, en cas de nécessité, l'injection de morphine;

2° Les prescriptions préventives sont surtout d'ordre hygiénique et diététique. Elles doivent demander une diminution de l'activité sans entraîner une répercussion morale fâcheuse. L'usage de gardénal et de trinitrine peut être très utile;

3° Le traitement de fond est le chapitre le plus important. Il se divise en une partie médicale et une partie chirurgicale. Les prescriptions médicales comprennent la médication iodée, le citrate de soude, le silicate de soude, les extraits pancréatiques, le régime alimentaire et enfin le cas échéant le traitement antisyphilitique. Il faut y ajouter les médications vasodilatatrices et neuro-sédatives. Un chapitre de physiothérapie expose nettement la question de la radiothérapie puis celle des ondes courtes. Les indications de la crénothérapie sont ensuite envisagées. L'étude du traitement chirurgical comprend celle de la sympathectomie, et celle de la thyroïdectomie dont nous venons de parler.

***

IV. — Le traitement de l'hypertension artérielle.

On retrouve les mêmes difficultés pour juger les différentes médications de l'hypertension que celles que nous signalons à propos de l'angine de poitrine. Là aussi nous retrouvons des statistiques qui sont certainement moins évocatrices que des faits cliniques simples bien suivis, là aussi il faut compter avec

les différences de nature du syndrome et avec les variations spontanées de toute hypertension artérielle.

On peut diviser en trois parties aussi les traitemnets de l'hypertension : traitement médical, traitement physiothérapique et traitement chirurgical.

Le traitement médical par l'octanol (acide octylique primaire) a fait l'objet de deux nouvelles publications (25 et 26) par ceux qui depuis plusieurs années déjà en ont fait usage et ont répandu ses mérites. On sait en effet que le prof. Clerc et ses collaborateurs ont remarqué que chez les hypertendus il existe une augmentation de la tension superficielle du sang complet. Ils se sont demandé alors si une substance capable d'abaisser cette tension superficielle ne serait pas susceptible du même coup d'amener une chute de la tension artérielle. C'est ainsi qu'ils s'adressèrent à l'octanol. Expérimentalement ce produit fait baisser la tension artérielle du chien et provoque chez cet animal une diurèse abondante. Leurs nouveaux travaux confirment l'action hypotensive de l'octanol en injections intraveineuses chez l'homme, son innocuité et ses vertus diurétiques. On l'utilise en injections quotidiennes ou tous les deux jours de 10 à 20 c.c., par séries de 10 à 15 piqûres. Chaque série étant séparée de la suivante par un intervalle de quelques semaines.

Bernal (27) a fait une revue générale très claire et très complète du traitement de l'hypertension par la vagotonine. On sait qu'il s'agit là d'un hormone pancréatique spéciale étudiée surtout par Abrami, Santenoise et Bernal. Ce produit a le curieux privilège de faire baisser les pressions sanguines trop élevées sans agir sur les tensions normales. D'après Bernal, les indications principales de son usage sont : la présence de troubles fonctionnels (en particulier céphalée et insomnie), le caractère oscillant de la pression artérielle, l'existence de symptômes de la série végétative. Les indications accessoires sont : l'amaigrissement, le mauvais état général des malades, l'hyperglycémie. Les seules contre-indications sont le grand âge et l'insuffisance cardiaque avérée. En aucun cas l'atteinte rénale n'est un obstacle à l'emp'oi de cette thérapeutique.

L'injection de vagotonine se fait à la dose de 2 cgr. d'abord, puis on augmente progressivement jusqu'à efficacité, en utilisant d'abord deux, puis trois ampoules de 2 cgr. On injecte ainsi selon les cas, une, deux ou trois ampoules quotidiennement pendant six jours. Au bout de ce temps on cesse le trai-

tement. Il est avantageux, s'il s'est montré efficace, de le reprendre à intervalles rapprochés.

Nous n'insisterons pas sur d'autres traitements également conseillés contre l'hypertension tels l'hexaméthylène tétramine (BAILLART et LÉVY) (28), le venin de cobra qui agirait pour BEERENS et CUYPERS (29) sur le myocarde même, qui serait au contraire essentiellement un vasodilatateur périphérique pour KORESSIAS (30). Enfin rappelons que les travaux de VILLARET, JUSTIN-BESANÇON et CACHERA ont montré l'action hypotensive remarquable du méthylacétycholine, il y a déjà 4 ans. Cette dernière année des publications américaines, en particulier celles de SOMA WEISS et L.-B. ELLIS (31), de R. HUNT (32) sont venues confirmer les conclusions des auteurs français et celles aussi de leur compatriote ISAAC STARR.

Le traitement physiothérapique de l'hypertension ne semble pas avoir produit cette année de nombreux travaux. Dans un article récent (33) BORDET envisage la radiothérapie dans l'hypertension. Soit radiothérapie des surrénales déjà mise au point en 1912 par ZIMMERN et COTTENOT, soit radiothérapie du sympathique, soit excitation radiologique du sinus carotidien, toutes ces méthodes pour intéressantes qu'elles soient ne semblent pas avoir donné des résultats assez patents pour qu'elles puissent appartenir à la pratique courante. BORDET, cependant estime que l'on ne doit pas abandonner tout espoir et que la « radiothérapie n'a pas dit son dernier mot dans l'hypertension ».

Enfin à côté de l'excitation radiologique du sinus carotidien proposée par les auteurs Espagnols et dont avec DONZELOT et TIMBONNEAU nous n'avons pas pu confirmer les heureux effets, il serait peut-être bon d'après SORRENTINO (34) d'essayer la diathermie sur la même région.

Le traitement chirurgical de l'hypertension artérielle s'impose en général dans l'hypertension avec tumeur lombaire ,cliniquement appréciable, dans l'hypertension paroxystique qui constitue l'indication majeure de la surrénalectomie. Par contre il faut reconnaître avec MEILLÈRE (35) que tant les indications que la modalité de l'intervention (surrénalectomie, médullectomie, splanchnicotomie, énervation surrénale) sont beaucoup moins précis dans l'hypertension permanente.

V. — Le traitement de la tachycardie paroxystique.

Dans les crises prolongées, quand les petits moyens thérapeutiques ont échoué diverses méidcations se partagent la faveur des cardiologues. Il semble qu'on ait tendance maintenant à préférer la quinidine en injection plutôt que la quinine. Certains auteurs et en particulier Bohnenkamp (36) ne craignent pas d'avoir recours à la digitale par voie intraveineuse.

Mais là encore la chirurgie a pris droit de cité. Langeron, Desbonnets et Delvallez (37) ont pu obtenir dans une tachycardie sinusale continue et grave une amélioration transitoire après ablation d'un des ganglions étoilés, une guérison durable après ablation de l'autre. Leriche, Bouchut et Froment (38) ont, chez un malade atteint d'une névrose tachycardique qui en faisait un véritable infirme, tenté sans succès l'hémithyroïdectomie. Par contre il semble qu'une double stellectomie amena une amélioration incontestable quoique tardive. D'ailleurs histologiquement le corps thyroïde était sain alors que les ganglions étoilés présentaient des altérations inflammatoires nettes.

Bien qu'intéressants ces résultats ne doivent pas faire oublier que l'intervention chirurgicale reste d'indication exceptionnelle dans les tachycardies. Elle ne doit être tentée que dans des conditions bien définies qui sont pour Savy, Froment et Pelot (39) 1° les tachycardies sinusales acquises, intenses et rebelles; 2° certaines tachycardies paroxystiques dont les accès deviennent subintrants et ne sont plus influencés par le traitement médical. Ces auteurs montrent que l'anesthésie locale de la chaîne sympathique faite préalablement à l'intervention permet de juger les résultats de l'inhibition sympathique et de poser l'indication opératoire.

VI. — Les cures thermales cardiovasculaires.

V. Aubertot, A. Mougeot et Petit (de Royat) viennent de donner en un substantiel volume (40) les indications, les techniques et les résultats de la cure de Royat. Cet ouvrage, de mise au point, tenant compte des recherches récentes, remplace le « Guide du Baigneur » du Dr Alexandre Petit. Il est le fruit de la longue expérience scientifique et pratique de ses auteurs.

BIBLIOGRAPHIE

1. VAQUEZ : Préparations galéniques et glucosides de la digitale. *Archives des maladies du cœur*, avril 1935, p. 185.
2. VAQUEZ : L'onubaïne Arnaud. *Archives des maladies du cœur*, décembre 1935, p. 773.
3. CLERC et BASCOORRET . Sur certaines ressources que peut offrir l'onabaïne Arnaud en thérapeutique cardiaque. *Le Progrès Médical*, n° 6, 8 février 1936.
4. BASCOORRET : Quatre cents injections consécutives d'onabaïne chez un cardiaque. *La Médecine*, mars 1935.
5. THIROLOIX ANTONELLI et BELLOT : Les hautes doses d'onabuïne Arnaud par voie buccale. *Revue médicale française*, décembre 1935.
6. LIAN et ABAZA : Les injections intracardiaques d'onabaïne (Faits cliniques et recherches expérimentales). *Bull. et Mém. de la Société medicale des hôpitaux de Paris*, 1935, p. 1247.
7. LIAN et ABAZA : Les injections intracardiaques d'onabaïne. *Bull. et Mem. de la Société médicale des hôpitaux de Paris*, 1935, p. 737.
8. FAURE-BEAULIEU et M. CORO : Suivie de deux mois après injection intracardiaque d'onabuïne. *Bull. et mém. de la Société médicale des hôpitaux de Paris*, 1935, p. 804.
9. Jean PARAF : L'injection intracardiaque d'onabaïne comme traitement de la syncope mortelle. *Bull. et Mém. de la Société médicale des hôpitaux de Paris*, 1935, p. 852.
10. CLERC : *Bulletin et Mém. de la Société médicale des hôpitaux de Paris* 1935, p. 746.
11. FLANDIN : *Ibid.*, p. 749.
12. WELTI : A propos de la thyroïdectomie dans le traitement de l'anptolie basedavienne. *Soc. de thérapeutique*, 10 avril 1935, p. 102.
13. WELTI : La thyroïdectomie dans l'asystolie basedonienne. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 15 novembre 1936. p. 1548.
14. POGLIESE : Considérations sur la thyroïdectomie totale dans le traitement des cardiopathies. — *Presse Médicale*, 3 avril 1935, p. 527.
15. LEMAIRE et PATEL : Maladie de Basedav compliquée d'arythmie complète et d'asystolie irréductible. Guérison par la thyroïdectomie totale. *Bull. et Mém. de la Soc. médicale des hôp. de Paris*, 1935, p. 1289.
16. Marcel LABBÉ, BOULIN, PETIT-DOTAILLIS, UHRY et ANTONELLI : Traitement chirurgical de l'asystolie basedonienne. *Bull. et Mém. de la Soc. Med. des Hôp. de Paris*, 1935, p. 1704.
17. J. CATHALA, A. RAVINA et P. de FONT-REAULX : Dilatation atonique du myocarde sans insuffisance cardiaque dans un cas de myxœdème acquis de l'adulte. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1934, p. 1665.
18. PLUMGARJ, BERLIN, DAVIS, RISEMAN et WEINSVEIN : La thyroïdectomie totale dans l'angine de poitrine et l'asystolie. *The Journal of Amer Med. Assoc.*, 5 janv. 1935, p. 17.
19. BANKOFF : La thyroïdectomie totale ou subtotale dans le traitement de certaines maladies du cœur et de l'angine de poitrine. *Arch. für Klin Chir.*, 20 février 1935, p. 590.
20. LIAN, WELTI et FAÉQUET : La thyroïdectomie totale dans l'insuffisance cardiaque des malades à corps thyroïde normal (trois observations personnelles). *Société de Chirurgie*, 27 mars 1935.
21. CORDIER et LAGÈZE : Asystolie irréductible traitée par thyroïdectomie totale (*Société med. des Hôp. de Lyon*, 7 mai 1935).
22. LEVINE et EPPINGER : La thyroïdectomie totale dans le traitement des maladies incurables du cœur. *The American Heart Journal*, Août 1935.
23. BERLIN. D. M. : La thyroïdectomie totale dans les cardiopathies rebelles. *The Journ. of the Am, Med. Assoc* , 5 octobre 1935.
24. LIAN : *Le traitement de l'angine de poitrine*, Paris, Baillière et fils, 1935.
25. CLERC, STERNE. et PARIS : Action de l'acide octylique primaire. *Annales de Médecine*, Juin 1935.
26. STERNE : L'octanol : son intérêt en physiologie et en thérapeutique. *La Médecine*, mars 1935.
27. BERNAL · Action de la vagotonine chez les hypertendus. *Presse Médicale*, 30 mars 1935, p. 507.

28. Baillart et F. Levy : Action de l'hexamethylène tétramine sur le sympathique oculaire et la pression artérielle. *Paris Médical*, 13 juillet 1935.
29. J. Beerens et Cuypers : Action expérimentale du venin de cobra sur la circulation. *Bruxelles Médical*, 12 mai 1935.
30. Koressias : *Progrès Médical*, 2 nov. 1935.
31. Soma Weiss et Laurence B. Ellis : Effets comparés sur l'homme de l'injection intraveineuse d'acetyl-choline et d'acetyl-β-methylcholine. *The Journal of Pharmacol. and experiment. Therapentus*, septembre 1934, p. 113.
32. Reid Hunt : Note sur l'acide acetyl-β-methylcholine. *The Journal of Pharmacol. and expériment. Therapeutus*, sept. 1934, p. 61.
33. Emile Boudet : La radiothérapie dans l'hypertension. *Le Bulletin Médical*, 30 mars 1935, p. 213.
34. Sorrentino : *La Riforma Medica*, 23 février 1935.
35. Jean Meillère : Le traitement chirurgical des hypertensions artérielles. *Le Bulletin Médical*, 30 mars 1935, p. 215.
36. Bohnenkamp : *Klinische Wochenschrift*, 23 mars 1935.
37. Langeron, Desbonnet et Delvallez — Tachycardie sinusale continue, grave et rebelle, traitée par la stellectomie double. *Bull. et Mém. de la Société médicale des hôpitaux de Paris*, 5 avril 1935, p. 640.
38. Leriche, Bouchut et Froment : Double stellectomie pour tachycardie sinusale intense et rebelle. La *Presse Médicale*, 29 juin 1935, p. 1041.
39. Savy, Froment et Pelot : Des interventions sur le sympathique cervico-thoracique dans les tachycardies. *Journal médical de Lyon*, 20 avril 1935.
40. P. Petit, A. Mougeot, V. Aubertot (de Royat) : La cure balnéaire de Royat.

LA THÉRAPEUTIQUE DES MALADIES DES REINS EN 1935

PAR

A. LAPORTE

Il n'y a en 1935 aucune innovation en matière de thérapeutique rénale et cette rubrique aurait pu être supprimée pour cette année si l'on avait dû se borner à la recherche des nouveautés.

Il nous a semblé utile de recueillir cependant les enseignements de Tzanck sur le traitement des néphrites de la transfusion, qui sont rares, de Chabanier sur des essais limités à 3 cas, de traitement chirurgical de l'hypertension d'origine rénale — quoique, nous le répétons, ce soient des faits d'exception.

Les résultats éloignés de 2 cas d'anurie par néphrite infectieuse traités sous la direction de Savy par la décapsulation nous ont paru intéressants à rapporter.

Des précisions sur le traitement de la ptose rénale par Gouverneur, de la lithiase rénale par Ch. A.-J. Beyer, de la tuberculose rénale par Schaffhausen, intéressent autant le médecin que le chirurgien; aussi avons-nous cru bon d'en faire un exposé succinct.

Enfin quelques notes thermales de Jules et Jean Cottet, de Sérane, l'indication d'un diurétique végétal agréable par H. Leclerc peuvent présenter un bon intérêt pratique pour le patient et son médecin.

⁂

Tzanck et Moline pensent que le traitement *curatif* des néphrites de la transfusion, ne diffère guère de celui institué au cours des néphrites aiguës. Ils conseillent, en cas de vomissements profus ou de diarrhée abondante, l'injection de sérum salé isotonique, rejetant, en principe, le sérum hypertonique surtout administré par voie intraveineuse.

Le sérum glucosé isotonique trouve aussi, assez souvent son emploi.

L'injection intraveineuse d'une solution de bicarbonate de

soude à 10,7 pour 1.000 leur semble tout à fait intéressante. «... Elle est justifiée, par les expériences de L. Binet et Marek, sur les néphrites chimiques, par les observations des auteurs montrant l'acidose dans les néphrites transfusionnelles et par le succès de cette thérapeutique dans d'autres néphrites aiguës. Il semble qu'elle n'ait été faite que trop timidement et qu'il y ait intérêt à la pousser davantage ».

Tzanck et Moline rappelant les expériences de Hesse et Filatow établissant que l'énervation totale du rein, empêche la perturbation de la diurèse causée par l'injection de sang hémolysé font l'étude critique des 3 moyens capables de réaliser cette énervation :

1° La décapsulation, mais elle ne réalise qu'une énervation partielle;

2° L'infiltration anesthésique paravertébrale des racines dorsales correspondant à une loge rénale, mais c'est un procédé aveugle;

3° La rachianesthésie haute mais elle comporte des risques.

Ils signalent enfin qu'une transfusion immédiate d'un sang sûrement compatible serait capable d'arrêter le spasme rénal provoqué par l'injection de sang hémolysé.

Mais ces moyens sont à peine sortis du laboratoire. Mieux vaut *prévenir* la néphrite de la transfusion qui est due avant tout à un mauvais choix du groupe du donneur. Les auteurs après avoir réfuté à nouveau la théorie de la non stabilité des groupes sanguins, recherchent les causes de la mauvaise détermination des groupes sanguins. Ils incriminent *comme cause déterminante des accidents les plus graves, l'épreuve directe selon la conception de Nurnberger*, « épreuve qu'on a nommée » de la sécurité maxima, mais qui ne dévoile pas des incomptabilités certaines et qui est celle de l'insécurité maxima ». Aussi condamnable est l'épreuve biologique d'Œhlecker consistant à injecter au patient, à condition qu'il ne soit pas dans le coma et n'ait pas d'agitation désordonnée, quelques centimètres cubes du sang du donneur, par voie intraveineuse, et à noter ses réactions.

Chabanier, Lobo-Onell et P. Gaume, au XXXVe Congrès de l'Association française d'Urologie (Paris, octobre 1935) après avoir rappelé les observations de Rieder d'une part (1933), celle de Gerbi et Rizzi d'autre part, ont présenté 3 cas personnels de décapsulation et énervation rénale au cours d'hypertension d'origine néphro-angio-scléreuse.

Il s'agissait d'hypertension consécutive à une glomérulone-

phrite chez le premier malade. La décapsulation abaissa nettement la tension artérielle; la chute de cette dernière fut accentuée par une énervation rénale faite ultérieurement. Les résultats obtenus chez un deuxième malade furent analogues quoique moins accentués.

Chez le troisième, l'énervation seule pratiquée, détermina un abaissement très important.

Les auteurs se demandent avec juste raison ce que deviendra dans la suite cet abaissement de tension. Quand bien même il y aurait retour à l'état initial, la décapsulation et l'énervation rénales mériteraient d'être envisagées, concluent-ils, dans les cas au-dessus des ressources thérapeutiques usuelles.

Savy et Thiers se sont préoccupés du devenir de deux malades dont l'anurie compliquant une néphrite aiguë avait été traitée suivant les « méthodes modernes » décapsulation et chloruration.

Le premier, homme de 40 anss, syphilitique avéré, atteint d'anurie par néphrite infectieuse, fut traité par abcès de fixation, bicarbonate de soude *per os*, transfusion sanguine, sans autre résultat que la montée progressive de l'urée sanguine de 3 gr. 20 à 5 gr. 20 avec un chlore plasmatique à 2 gr. 9, un chlore globulaire à 2 gr. 3 et une réserve alcaline à 39,1.

La décapsulation bilatérale au 4e jour fut suivie d'oligurie qui après 4 nouveaux jours se transforma en polyurie salvatrice. Le sujet, 4 ans après cet accident, se présenterait comme un hypertendu en voie de décompensation mais sans note azotémique.

Le 2e sujet âgé de 31 ans, atteint de néphrite chronique avec œdèmes discrets et hypertension, fit une poussée infectieuse aiguë qui entraîna une anurie, avec tableau d'urémie digestive, azotémie, hypochlorémie plasmatique et globulaire. Une décapsulation unilatérale avec chloruration eut un effet excellent.

Deux ans après, il ne reste aucun symptôme résiduel de cette poussée aiguë.

Ces deux intéressantes observations ne peuvent évidemment pas servir d'argument en faveur de la décapsulation, les anuries des maladies infectieuses rétrocédant dans l'immense majorité des cas, pour ne pas dire plus, à condition de savoir attendre.

Par contre, elles montrent que la décapsulation bien faite

est une intervention bénigne dont les résultats éloignés ne sont pas à redouter.

Harris décrit dans « Le Lancet » un syndrome de « sympathico-tonus rénal » se traduisant par une stase rénale unilatérale, sans obstacle, due à une hyperexcitabilité du sympathique rénal.

Le premier stade de la maladie se traduit par des douleurs à type de coliques intermittentes liées à un spasme du bassinet et des calices qui est certifié par la pyélographie et qui cède à la sympathectomie avec dénudation de l'uretère et des artères rénales. Ce traitement est encore efficient au cours du 2e stade de distension du bassinet et des calices. Mais, il faut lui ajouter une opération plastique portant sur le bassinet au cours du 3e stade qui est celui d'une hydronéphrose.

A. Koranyi et A. Bensath, ont essayé de traiter les hématuries par la vitamine C. Les hémorragies macroscopiques cesseraient en 2 ou 3 jours, mais il persisterait des globules rouges dans les urines examinées au microscope. Au cours de ces essais on a recherché les variations du taux de l'albumine du sérum et celles du rapport du taux de la sérine à celui de la globuline. Les auteurs, à ce propos, refusent de faire leur la théorie de Börger et Schrœder suivant laquelle il y aurait une relation entre l'effet hémostatique de l'acide ascorbique et les variations du rapport des taux de la sérine et de la globuline.

Henri Leclerc fait une étude très complète de l'action diurétique de l'ulmaire ou reine des prés dont les propriétés astringentes et diaphorétiques étaient connues depuis plusieurs siècles. Cette plante était utilisée empiriquement comme diurétique depuis le milieu du xixe siècle, mais les travaux récents de Georges Benoist de la Ferté-Macé ont montré le fondement scientifique de cet usage. Cet auteur a montré expérimentalement qu'une injection d'infusé d'ulmaire produisait une vasodilatation marquée au niveau du rein qui augmentait de volume. L'action sur le rein se compléterait d'un léger pouvoir cardiotonique.

Cette plante trouverait donc son emploi chez les malades atteints de néphrite chronique et chez les cardiorénaux.

On emploierait en pratique une infusion de sommités fleuries à 30 p. 1.000, à la dose de 3 à 5 tasses bien sucrées, soit avec du sucre ordinaire soit par un procédé spécial à l'auteur, qui rendrait cette infusion de goût particulièrement agréable.

Jules et Jean Cottet ont donné des directives intéressantes pour la compréhension des néphropathies par hyperconcentration urinaire et leur traitement.

Dans la majorité des cas, il s'agit d'individus ayant une diurèse oscillant entre 500 c.c. et 1.200 c.c., avec une densité urinaire allant de 1.020 à 1.030, témoignant d'une concentration urinaire exagérée. Ces patients qui sont de gros mangeurs, sont oliguriques, soit du fait de troubles entérohépatiques, entraînant de la diarrhée chronique, soit du fait d'une sudation exagérée, soit encore parce qu'ils restreignent leurs ingestions de boissons.

La conséquence de cette oligurie est une azotémie ne dépassant pas 0 gr. 80 qui se traduit par de la céphalée, de la migraine, des troubles visuels, des bourdonnements d'oreille, de la fatigue. Cette azotémie cède quasi instantanément à l'augmentation de l'ingestion des boissons. A la longue cependant il peut s'installer une azotémie légère mais durable.

Les auteurs montrent que le redressement du régime : diminution de l'alimentation, augmentation du taux des boissons doit précéder tout traitement. Celui-ci consistera surtout en une cure de diurèse qui devra être à la fois, excrétoire et sécrétoire, indication remplie principalement, en France, par Capvern, Contrexéville, Evian, Vittel.

J.-J. Sérane étudiant les résultats de la cure de Saint-Nectaire sur 1.200 malades atteints d'azotémie plus ou moins importante qu'il a personnellement soignés arrive aux conclusions suivantes :

Cette cure n'est contre-indiquée que chez les néoplasiques, les tuberculeux évolutifs, les cardiaques nettement décompensés ou très grands hypertendus, les malades atteints d'amylose rénale ou faisant une poussée aiguë de néphrite.

Les azotémiques qui malgré le repos et la diététique ne peuvent faire descendre leur taux d'urée au-dessous de 1 gr. 50 ne peuvent eux non plus bénéficier de cette cure.

Les autres brightiques peuvent être améliorés par l'usage combiné des deux variétés de source de Saint-Nectaire. Les eaux froides oligométalliques, agissant par action mécanique et accroissement de la diurèse, les eaux thermales polymétalliques, augmentant le pouvoir sécrétoire du rein.

Ainsi sont améliorés à des degrés souvent considérables les petits troubles nerveux, sensoriels et digestifs qui accompagnent souvent l'azotémie débutante et aussi les poussées œdé-

mateuse d'origine rénale. La tension minima n'a que très rarement été influencée, par contre la maxima a été fréquemment abaissée chez des hypertendues.

On voit souvent disparaître les albuminuries résiduelles des maladies infectieuses ou témoignant d'une débilité rénale telle qu'on en rencontre souvent chez les uricémiques et goutteux.

Ces différents résultats souvent durables pendant plusieurs mois peuvent être définitifs.

F. Schaffhauser de Zurich faisant une étude critique d'observations anciennes et de trois observations personnelles de guérison *spontanée* apparente, clinique de tuberculose rénale arrive à la conclusion formelle qu'on n'a pas le droit de parler de guérison, mais d'*exclusion du foyer*. Il n'y a donc pas de nouveautés en matière de traitement de. la bacillose rénale. La néphrectomie restant seule possible et efficace.

Ch. et J. Beyer dans une revue d'ensemble sur les différents traitements des calculs de l'uretère indiquent comme temps préalable à l'endoscopie et à la chirurgie, un certain nombre de moyens médicaux qui pourront être essayés avec fruit. Outre les cures de diurèse et hydrominérales ,ils signalent l'emploi de la cure de sudation, les injections alternées de papavérine et de pitruitine, et aussi l'absorption de glycérine *per os* à la dose de 150 à 200 centicubes par jour.

Le traitement chirurgical des ptoses rénales semblait devoir être rangé parmi ces nombreuses erreurs de la médecine qu'on veut oublier d'autant plus qu'elles ont suscité un enthousiasme temporaire plus agissant. Or, Gouverneur et Ch. Cachin, tout en notant que la néphropexie ne semble plus avoir la faveur des médecins veulent en appeler de cette injustice.

Il leur semble que seule la méconnaissance des indications opératoires précises a déconsidéré une méthode de traitement qui se justifie par les résultats obtenus quand elle est appliquée à bon escient.

Ils insistent sur ce fait que les douleurs sont souvent le fait, non seulement la ptose et des lésions urétéropyéliques mais encore celui de la congestion rénale ou de l'infection des voies d'excrétion; elles peuvent encore être dues au tiraillement du plexus rénal.

Les indications opératoires doivent donc tenir compte des faits suivants :

Un tableau de rétention pyélique aiguë, déclanché par un effort : douleur lombaire brutale, intense, à irradiations inguinales, accompagné d'un rein ptosé très douloureux doit faire envisager l'intervention au même titre que des douleurs paroxystiques déclanchées par l'effort, la fatigue, la marche, chez des sujets souffrant habituellement d'une façon sourde.

Par contre l'intervention ne doit pas être envisagée lorsqu'aux souffrances rénales, s'ajoutent des douleurs gastriques, intestinales, coliques, des palpitations, traduisant une véritable maladie plus vaste, plus générale que la ptose rénale.

La ptose rénale même très marquée, mais ne s'accompagnant d'aucun signe fonctionnel, est à respecter.

L'intervention étant envisagée, il faut encore avant de la décider, pratiquer un examen bactériologique des urines, un cathétérisme uretéral et un examen fonctionnel des deux reins qui préciseront la coexistence possible d'une polynéphrite ou d'une pyonéphrose.

Ces deux affections si elles sont légères sont améliorées par la néphropexie.

Cette dernière formellement contre-indiquée en cas d'hydronéphrose importante, ne doit être pratiquée qu'après guérison médicale d'une pyélonéphrite marquée.

Enfin, l'urétéropyélographie rétrograde en position verticale précise le degré de la ptose, la réductibilité du rein et permet l'étude du bassinet et de l'uretère. Un ou plusieurs coudes urétéraux constituent une indication opératoire très nette.

Nous n'insistons pas sur les techniques de fixation du rein, les auteurs et les différents urologistes qui prirent part à la discussion faisant leur l'affirmation de WOLFROMM que les succès de la néphropexie tiennent plus au choix des indications qu'au procédé opératoire. Il semble d'après GOUVERNEUR et CACHIN qu'après vingt jours de séjour au lit les malades sont bien et définitivement guéris.

Il nous a paru intéressant de rappeler cette étude qui intéresse médecins et chirurgiens en insistant, à cause de l'enseignement du passé, sur la nécessité de revoir les malades plusieurs fois avant de se décider à les faire opérer.

BIBLIOGRAPHIE

1. TZANK et MOLINE : *Paris Medical*, 19 oct. 1935, p. 308.
2. CHABANIER, LOBO ONELL et P. JAUME ; *Presse Médicale*, 9 nov. 1935, p. 1732 et 1752.
3. P. SAVY, H. THIERS, BOYER : *Journal de Médecine de Lyon*, 20 avr. 1935, n° 367, p. 263.
4. HARRIS : *The Lancet*, 23 févr. 1935, p. 424.
5. KORANYI et A. BENSATH : *Orvosi Hetilap*, n° 14, 6 avr. 1935, p. 378.
6. H. LECLERC : *Presse Médicale*, 7 sept. 1935, p. 1404.
7. Jules et Jean COTTET : *Paris Médical*, 18 avril 1936, p. 323.
8. J. J. SEHANE : *Paris Médical*, 11 mai 1935, p. 434.
9. F. SCHAFFHAUSER : *Zeitschrift für urogilische Chirurgie*, 19 fév. 1935, p. 1420.
10. Ch. et J. BEYER : *Journal belge d'urologie*, t. VIII, 1935, p. 207,
11. R. GOUVERNEUR et CH. CACHIN : *Société Nationale de Chirurgie*, 10 avril 1935.

COMMENT EST TRAITÉE A VIENNE LA DOULEUR DE L'ANGINE DE POITRINE

PAR

Par le Dr RICHARD SINGER,

Dozent de l'Université de Vienne
Chef de la division des Maladies du Cœur et de la Circulation
à l'Hôpital de la Wiener Kaufmannschaft à Vienne

Il nous a paru intéressant, à titre d'essai, *de demander chaque année à un confrère étranger, comment l'on conçoit dans son pays la thérapeutique de tel ou tel syndrome cardiaque ou rénal.*

Grâce à l'intervention du Dr R. Worms, chef de rubrique dans cette Revue, nous avons reçu cet article qui expose comment est conçu à Vienne (Autriche), le traitement de l'angine de poitrine.

Pour traiter efficacement la douleur angineuse, la première condition est d'en avoir reconnu l'origine. La science de nos jours est encore bien loin de pouvoir agir sur les lésions anatomiques de sclérose coronarienne de l'angine de poitrine, bien éloignée donc d'un traitement étiologique. Il faut donc que notre thérapie, en attendant d'atteindre à cette solution idéale, s'efforce de lutter contre le principal symptôme de la maladie : la douleur. Ce qui a été fait dans ce domaine depuis HEBERDEN jusqu'à nos jours; est relativement peu de chose. Le seul traitement efficace se borna, pendant plusieurs dizaines d'années, à l'administration des opiacés. Ce n'est qu'au commencement de ce siècle que, se basant sur les résultats obtenus par la pharmacologie expérimentale, on eut recours au traitement par la théobromine qui atteignit son apogée en 1912 avec le traitement par les injections intraveineuses d'euphilline de Guggenheimer. En 1867, LAUDER BRUNTON avait préconisé le nitrite d'amyle, traitement susceptible d'arrêter une attaque angineuse. Celui-ci fut suivi bientôt par l'usage de la nitroglycérine.

Celle-ci est préférable par la durée de son effet (1 h. à 1 h. 1/2) à l'amylnitrite qui n'agit que fort passagèrement. De

ces principes thérapeutiques naquit le schéma suivant réglant le traitement palliatif de l'angine de poitrine, tel qu'il se pratique chez nous.

Le malade est mis au repos absolu pendant environ deux semaines. Il reçoit quotidiennement une injection d'une préparation de théophylline. Nous ne nous servons plus actuellement de l'euphylline ni de ses imitations chimiques parce que l'éthyldiamine qu'elles contiennent, tout en étant inefficace contre l'angine de poitrine, produit des sensations subjectives désagréables. Nous employons le phyllirane qui contient la théophilline à un degré très concentré et qui par sa combinaison avec l'uréthane annihile en grande partie les effets secondaires de la théophylline. Commençant par une dose de 2-3 cm. (ou bien par voie intramusculaire : 4-6 cm.), nous augmentons peu à peu pour arriver finalement au total du contenu de l'ampoule. La meilleure façon de se rendre compte de l'excellent effet du médicament, est de pratiquer une injection intraveineuse de phyllirane pendant une attaque d'angine de poitrine. Avant même que l'injection soit terminée, les douleurs cèdent, même celles que leur gravité rend réfractaires à l'action de la nitroglycérine.

En même temps que ce traitement par injections, on procède tous les jours à une séance de diathermie cardiaque.

Le traitement par injections se poursuit pendant quinze jours et l'action en est poursuivie par l'usage constant de deux suppositoires de phyllirane par jour.

On peut dire que dans une forte proportion de cas peu ou moyennement graves, le résultat est satisfaisant, à condition toutefois que le malade mène la vie qui convient, c'est-à-dire qu'il évite les efforts physiques ainsi que les émotions.

A part ce traitement médicamenteux, on s'adresse beaucoup aux agents physiques. Dans ce domaine, les procédés les plus employés sont les ondes courtes, les rayons X et les rayons ultraviolets.

D'après notre expérience, le traitement de l'angor pectoris par les ondes courtes n'a point eu le succès attendu. Sur 48 cas que nous avons traités par cette méthode, 5 seulement donnèrent un résultat favorable. Et même dans ces 5 cas, nous ne pouvions attribuer le succès aux ondes courtes, les malades ayant fait en même temps une cure de phylliran. Les 43 cas restants ne montrèrent aucune amélioration ou une amélioration minime, 9 d'entre eux durent même interrompre le traite-

ment, des effets accessoires très désagréables s'étant manifestés (tels que sensation de chaleur au cœur, congestion, oppression, etc.) et les malades, en conséquence, refusant de poursuivre la cure.

En ce qui concerne le traitement par rayons Rœntgen, voici notre opinion actuelle. Dans une première communication, nous avions préconisé une irradiation du ganglion étoilé par voie postérieure et de la région aortique par voie antérieure Nous pouvons dire, que par cette méthode aussi l'effet thérapeutique est médiocre. Théoriquement, les lésions anatomopathologiques du cœur ne peuvent être influencées par les irradiations. Pourrait être prise en considération seulement une action anesthésiante sur les voies nerveuses cardio-aortiques afférentes, surtout s'il s'agit d'une affection uratico-névralgique de ces voies nerveuses dans le sens d'Adolf Schmidt ou d'une infiltration inflammatoire du ganglion étoilé dans le sens de Beethe. En fait, les résultats que nous avons obtenus avec la radiothérapie ne sont pas remarquables.

Il en est autrement de l'irradiation par les rayons ultraviolets. Cette thérapie, indiquée par Ernest Freund, consiste en une irradiation de la région précordiale ou de la partie du thorax, où les douleurs angineuses irradient en tant que zone de Head, par une dose de rayons ultraviolets suffisante pour provoquer un érythème de la peau. En pratique, une aire quadrangulaire de 15 à 20 cm. de côté — cependant que sont protégés le reste du thorax et la tête — est soumise à l'irradiation par un soleil artificiel Hanau à une distance d'à peu près 50 cm. pendant 4 à 7 minutes. Le résultat est atteint, lorsque se produit un fort érythème solaire, et l'on peut irradier, 3 ou 4 jours après, un deuxième champ, et le cas échéant, après un nouveau délai de 3 ou 4 jours, un troisième (par exemple la moitié gauche du dos ou l'épaule gauche).

Si l'effet érythémateux n'a pas été suffisant sur le premier champ, on répète l'irradiation le jour suivant en diminuant la distance ou en prolongeant la durée de l'irradiation.

Les raisons théoriques de ce traitement par rayons sont les suivantes : l'érythème solaire provoqué par l'irradiation cause au maximum une vasodilatation durable des capillaires de la peau et par cela une augmentation considérable du débit. La physiologie nous a appris, que toute constriction ou dilatation artificielle dans une partie du système vasculaire provoque une réaction correspondante dans le système tout entier, exception

faite de quelques réactions opposées locales et dont nous connaissons les lois (par exemple la peau et les reins). Mais il semble que la peau et le cœur soient dans une correspondance très étroite, en ce qui concerne la réaction des vaisseaux aux variations thermiques d'où l'apparition de douleurs angineuses sous l'action du froid sur la peau et de même la disparition des douleurs angineuses après réchauffement de la peau par un thermophore.

Les résultats pratiques de l'irradiation par les rayons ultraviolets contre l'angine de poitrine peuvent être considérés comme bons. Une grande partie des malades ainsi traités devient, pendant une période assez prolongée moins apte, en quelque sorte à avoir des crises; les accès sont sensiblement moins fréquents et moins violents. Une nouvelle cure, après quelques mois, a, en général la même efficacité.

Reste le traitement chirurgical de l'angine de poitrine.

Comme l'on sait, Thomas Jonesco a, le premier, attiré l'attention sur la possibilité de supprimer les douleurs angineuses par une résection du sympathique cervical. A ce moment, la pathogénie de l'accès angineux était trop incertaine pour que l'on put savoir, si la résection du sympathique cervical provoquait une suppression de l'accès par l'inhibition des vaso-constricteurs coronariens liée à la destruction des voies nerveuses afférentes cardio-aortiques, ou si l'opération intéressant les voies nerveuses efférentes, ne faisait qu'interrompre la transmission des sensations douloureuses du cœur au cerveau. Actuellement, nous savons, que les vasoconstricteurs coronariens émanent du vague et que, de ce fait, l'action obtenue par la sympathectotomie sur des douleurs angineuses n'est pas la conséquence d'une suppression de l'accès, mais seulement d'une interruption de la transmission des douleurs du cœur au cerveau.

De cette idée de Jonesco dérive toute une série de méthodes semblables améliorées, dont nous ne mentionnons ici que la section du nerf dépresseur (Eppinger et Hofer) la section du nerf vertébral et des voies sympathiques limitrophes d'après la méthode de Danielopolu et la section des ramicommunicantes de C_8 à D_4 d'après celle de Singer.

Nous avions trouvé dans nos expériences sur les animaux, que les voies coronaires sensitives gagnent la moelle épinière surtout par la voie des segments C_8-D_4 et qu'une section de ces voies supprime la sensibilité douloureuse de l'aorte et du cœur, du moins chez le chien. De même, Leriche considère, que toutes

les voies nerveuses sensitives cardio-aortiques aboutissent au ganglion étoilé. Dans une deuxième série d'expériences (SINGER et SPIEGEL) nous trouvâmes, que le même résultat de suppression de la douleur, peut être obtenu par la section des racines postérieures des mêmes segments C_8-D_4, sur quoi nous entreprîmes chez l'homme également de supprimer les douleurs angineuses par la section des racines postérieures après laminectomie.

De toutes ces opérations et de toutes celles, qui n'en diffèrent que par des détails en ce qui concerne la section ou la résection du sympathique, que faut-il dire? Malgré les nombreuses réussites obtenues, cette voie chirurgicale dans le traitement de l'angor pectoris a été, peu à peu, abandonnée. Sans compter les refus naturels, à comprendre la gravité de l'intervention comporte un risque lourd pour les malades souffrants et affaiblis. Mais aussi le chirurgien se trouve au cours de ces opérations, pour la plupart atypiques, en face de difficultés presque insurmontables, s'il n'est pas familiarisé avec l'anatomie très délicate de ces régions. Enfin, dans la plupart des cas, ces opérations provoquent des effets accessoires : zones anesthésiques au niveau du bras gauche et de la paroi gauche du thorax, syndrome de Cl. Bernard-Horner, troubles statiques après laminectomie de la colonne cervicale supérieure, — qui, à la longue, importunent les malades presque autant que, précédemment, leurs douleurs angineuses. Pour ces raisons, et pour d'autres encore, le traitement chirurgical de l'angine de poitrine est de plus en plus abandonné. Et quoique nous ayons contribué personnellement aux progrès expérimentaux et cliniques de cette méthode de traitement, nous disons que cela est bien ainsi. Car il est de fait, que, même dans les cas où l'opération a pleinement réussi, l'influence sur les douleurs angineuses a été, presque toujours, payée trop cher.

C'est pourquoi il était très désirable — comme le tentèrent SWETLOW et SCHWARZ et surtout F. MANDL — d'obtenir des résultats identiques à ceux de l'opération par un procédé non sanglant et sans provoquer les effets accessoires. Ces auteurs pensèrent y arriver en bloquant par alcoolisation les rami communicantes des segments C_8-D_4. Grâce à une technique mise au point surtout par MANDL, ils injectèrent de l'alcool dans la région des segments, dont il avait fixé le trajet avec le plus de précision possible. Ces injections, qui représentent quand on en observe rigoureusement la technique, une intervention

presque anodine ont donné dans une grande partie des cas contrôlés par nous un beau résultat. La proportion de ces succès dépend, dans la possession parfaite de la technique, d'une alcoolisation correcte, car, qui a examiné anatomiquement ces régions, sait que la topographie des rami communicantes peut très facilement varier de 1 à 2 cm. (longueur et largeur de l'épine dorsale, épaisseur des parties molles, etc.). Si donc l'alcool, au point où il est injecté ne pénètre pas jusqu'à un ramus communicans, son effet anesthésiant ne peut, naturellement, pas se produire.

L'histoire suivante, qui a la valeur d'une expérience, démontre ce que l'injection paravertébrale est susceptible d'accomplir.

Un malade de 58 ans, K. Sch..., souffrait depuis plusieurs années d'une angine de poitrine, qui ne réagissait presque plus aux traitements internes. Les douleurs angineuses rayonnent des deux côtés jusque dans les deux épaules et les deux bras. Il reçoit d'abord une injection paravertébrale à gauche seulement, dans chacun des segments de C_8-D_4, mais il doit recevoir les mêmes injections du côté droit la semaine suivante. Or, avant cette date, le malade étant obligé de partir en voyage pour des raisons urgentes, les injections du côté droit ne peuvent être pratiquées. A plusieurs reprises, le malade nous fait savoir que les douleurs ont complètement disparu du côté gauche et ne se font sentir qu'à droite comme auparavant.

En examinant les fiches des nombreux malades traités par injections paravertébrales d'alcool, nous pouvons en tirer, dès aujourd'hui, des conclusions et dire, que cette méthode de traitement du point de vue symptomatique se présente comme une thérapeutique remarquable.

Des perspectives tout à fait nouvelles sur le traitement chirurgical s'ouvrent maintenant à la suite des travaux de l'école américaine, qui remontent à Levine. L'observation de malades au cœur décompensé et de malades en état d'hyperthyroïdie, qui souffraient d'angor pectoris et qui avaient vu disparaître complètement ou presque leurs douleurs après une thyroïdectomie, devait conduire à appliquer systématiquement la thyroïdectomie à la cure des accidents cardiaques même là où il n'y avait pas d'hyperthyroïdisme prononcé. Le résultat inattendu et inespéré de ces essais était si remarquable qu'aujourd'hui déjà on est arrivé à proposer la thyroïdectomie comme le traitement le plus efficace des cas d'angine de

poitrine qui résistent aux thérapeutiques conservatrices. La littérature sur la thyroïdectomie comme traitement de lésions décompensées et des angines de poitrine rebelles à toute thérapeutique est déjà très riche et nos propres expériences sont telles, que dans des cas semblables, nous pouvons considérer l'ablation de la glande thyroïde comme la méthode de choix. Dans cet article, nous avons en vue les problèmes de l'angine de poitrine en général et ne pouvons, par conséquent, discuter plus spécialement ce sujet. Néanmoins, nous voulons rapporter en bref un cas, le premier cas opéré par nous d'après cette méthode.

E. M..., 60 ans, souffre depuis 1925 de troubles cardiaques, dyspnée, douleurs de type angineux, se produisant au repos aussi bien qu'en mouvement. Dans les derniers temps, les douleurs étaient si grandes qu'elles l'obligent presque à abandonner sa profession. Pour des raisons personnelles, n'ayant pas la possibilité de se conformer au repos et au traitement prescrits, il décide, sans hésitation, d'essayer la nouvelle méthode opératoire. A l'examen : souffle systolique aortique, pression artérielle de 170/60; à l'écran, cœur « de configuration aortale » avec hypertrophie gauche et dilatation diffuse modérée de l'aorte. L'électrocardiogramme donne les signes d'une lésion myocardique. M. B. : + 40 %. L'opération est exécutée sous anesthésie locale. Dix jours après l'opération, le malade a déjà pu reprendre sa profession fatigante, et jusqu'à ce jour, c'est-à-dire environ 6 mois après l'opération, il n'a plus éprouvé le moindre trouble cardiaque. (Nous allons rapporter sous peu les détails de l'évolution clinique avant et après l'opération, ainsi que nos observations de malades thyroïdectomisés par nous pour les mêmes raisons).

Ici nous ne voulons que donner une idée de la base théorique du succès opératoire de la thyroïdectomie dans l'angine de poitrine. Plus haut, en parlant du substratum physiologique de la douleur angineuse nous avons expliqué, qu'elle est la conséquence d'une anoxémie relative; la douleur angineuse se produit, parce que le muscle cardiaque consomme plus d'oxygène qu'il n'en reçoit. Par la thyroïdectomie les besoins en oxygène de l'organisme en général et tout spécialement du cœur, qui de tous les organes demande relativement le plus d'oxygène, se trouvent réduits. Ainsi, l'opération corrige la disproportion qui existait antérieurement entre les apports et la consommation d'oxygène,

de sorte que la quantité d'oxygène amenée est maintenant suffisante pour couvrir les besoins d'oxygène du cœur.

Si l'on prend en considération la rapidité des progrès et les résultats obtenus dans le vaste domaine du problème de l'angine de poitrine tant du point de vue dogmatique que pratique, pendant les 15 dernières années, l'espoir de voir dans un avenir pas trop éloigné cette affection prendra place parmi les maladies facilement curables, n'est plus une utopie.

IDÉES ACTUELLES SUR LA THÉRAPEUTIQUE PAR LE CHLORURE DE SODIUM

PAR

le Dr JEAN HAMBURGER,

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris.

Si l'emploi du chlorure de sodium en thérapeutique est fort ancien, c'était là un mode de traitement purement empirique. On n'ignorait pas le danger des pertes exagérées de sel par l'organisme, comme WIDAL et LEMIERRE, ACHARD, AMBARD, PASTEUR VALLERY-RADOT l'avaient expressément noté. Mais la description d'un syndrome de chloropénie, capable d'entraîner de graves désordres et justiciable d'une thérapeutique héroïque, la rechloruration, ne date que des dix dernières années.

A la vérité, il reste encore difficile de reconnaître avec certitude ces états chloropéniques, et beaucoup des schémas proposés ne peuvent plus être retenus aujourd'hui. Nous nous efforcerons cependant de dégager quelle doit être, dans l'état actuel de nos connaissances, la ligne de conduite à observer. En dehors des enseignements pratiques qu'elles comportent, les observations récentes ont encore le grand intérêt de poser plusieurs problèmes nouveaux sur le métabolisme de l'eau et le mécanisme de la sécrétion rénale.

Etiologie des états de chloropénie.

Les premiers travaux qui ont attiré l'attention sur le danger des pertes salines par l'organisme, sont ceux de McCALLUM, HADDEN et ORR, aux Etats-Unis, et ceux de MM. GOSSET, BINET et PETIT-DUTAILLIS en France, chez des malades atteints de sténose pylorique ou d'occlusion intestinale. Il existe en pareil cas, au point de vue humoral, un syndrome caractérisé par une chute du chlore sanguin et une élévation de l'azote uréique. C'est la chute du chlore sanguin qui semble le facteur primordial. Elle témoigne d'une perte de chlore par l'organisme, conséquence des vomissements répétés qu'entraînent ces états.

Expérimentalement, en effet, les travaux de BINET, de VAN CAULAERT et PETREQUIN, de GLASS ont pu reproduire de tels états. L'injection d'apomorphine chez le chien entraîne des vomissements répétés et abondants riches en chlore; la chlorémie baisse; l'azotémie monte. La réserve alcaline a généralement tendance à s'élever.

Fait essentiel, *tous ces désordres disparaissent avec l'injection de solution de chlorure de sodium* et, chez l'homme, cette thérapeutique se montra capable de véritables résurrections.

En tant qu'accident postopératoire, cette chloropénie allait provoquer les recherches de nombreux chirurgiens, LEGUEU et FEY, ROBINEAU et MAX-LÉVY, ainsi que celles de CHABANIER et LOBO-ONELL, WOLFROMM, PORGES, etc.

Les *vomissements* furent bientôt considérés comme le facteur étiologique le plus important de ces accidents. Quelle que soit leur origine, ils peuvent entraîner des pertes de chlore. C'est ainsi qu'on a décrit des états de chloropénie avec azotémie dans les vomissements incoercibles de la grossesse, dans ceux qui apparaissent au cours de certains syndromes digestifs aigus (observations de Et. BERNARD, de MOZER et MACH, etc.); dans les crises gastriques du tabes; LEMIERRE, LAUDAT et MEYER ont publié tout récemment l'observation d'un homme de 31 ans, qui avait été pris, sans raison apparente, de vomissements incoercibles et prolongés ayant entraîné rapidement une déperdition chlorée avec azotémie.

Dans certains cas, il semble que la chloropénie, provoquée par les vomissements, contribue à son tour, à les favoriser, réalisant ainsi un véritable cercle vicieux.

Il n'y a pas que les vomissements qui soient capables d'entraîner de semblables pertes de chlore. L'élimination du chlorure de sodium par les selles est faible à l'état normal, mais peut atteindre plusieurs grammes par jour dans les *diarrhées* profuses du choléra, des dysentéries, de la dothiénentérie, des gastro-entérites infantiles. MERKLEN, GOUNELLE et ADNOT ont ainsi communiqué l'observation d'un état de déshydratation avec chloropénie et azotémie, consécutif à l'abus de laxatifs. AUBERTIN et PATEY ont rapporté un cas semblable au cours d'une intoxication fongique. La diarrhée paraît un facteur étiologique surtout important en pathologie infantile.

La *sueur*, qui contient normalement 2 gr. 50 de chlorure de sodium par litre, est très rarement l'occasion d'une chloropénie. Cependant, HALDANE a signalé le cas de mineurs travaillant à

une température de 30° à 37° et dont la sécrétion sudorale pouvant atteindre 18 litres par jour, soit 28 gr. de sel. Ces hommes sont obligés de boire en abondance de l'eau ou de la bière salées pour éviter d'être pris de malaises ou de crampes. Leur chlorurie est extrêmement basse.

Des pertes chlorées importantes peuvent encore être la conséquence de la *ponction répétée d'une ascite* (MACH, E. MACH et SCICLOUNOFF).

Enfin, la question se pose de savoir si un état de chloropénie peut être consécutif à une *exagération de la sécrétion rénale du chlorure de sodium.* TESSIER et COURMONT avaient publié, en 1904, une observation de diabète insipide avec polychlorurie; mais cette observation est restée unique. Expérimentalement, GRÜNWALD aurait réalisé une pareille fuite de chlore par le rein en soumettant des lapins au régime déchloruré et à la théobromine; cette dernière expérience paraît, cependant, impossible à réaliser chez le chien. Dans l'observation récente de LEMIERRE, LAUDAT et MEYER, malgré l'abaissement extrême et précoce du chlore sanguin, le rein continuait à excréter du chlorure de sodium en quantité nettement supérieure à la quantité de sel ingéré. Une semblable constatation, pour être rare, n'en est pas moins intéressante; elle mérite d'être rapprochée de l'éventualité inverse, d'une chlorurie basse, malgré la chlorémie élevée; suivant la terminologie d'AMBARD, on peut exprimer ces faits en les regardant comme des variations du seuil de sécrétion du chlorure de sodium; mais ceci n'apporte pas l'explication du phénomène. Ce qu'il faut retenir, c'est que les chiffres de chlore urinaire ne dépendent pas uniquement du taux du chlore sanguin, mais d'autres facteurs encore inconnus aujourd'hui, dont l'étude apportera sans doute quelque clarté dans ce problème.

Dans tous les cas précédents, les troubles de l'élimination uréique paraissent bien en rapport, non pas avec une lésion rénale, mais avec un désordre fonctionnel de la sécrétion urinaire : il s'agit du retentissement rénal d'une affection digestive, sans doute par l'intermédiaire de la chloropénie. Mais les observations de RATHERY et RUDOLF d'une part, de BLUM, VAN CAULAERT et GRABAR d'autre part, montrèrent, en 1928, qu'une pareille éventualité pouvait se rencontrer au cours des *néphrites.* Depuis, on ne compte plus les cas publiés de syndrome de chloropénie au cours des néphrites toxiques, en particulier mercurielles (DUVOIR, PICHON, LAUDAT, LAYANI et PAUTRAT; RATHERY,

DÉROT, SALLET et MOLINE; LÉVY-VALENSI, JUSTIN-BESANÇON, Mlle ABADI et KAYSER; etc.), de néphrites diverses (MERKLEN et GOUNELLE, LAUBRY et THIROLOIX, etc.), d'hépatonéphrites infectieuses (RATHERY, DÉROT et MOLINE, etc.) et même de poussées aiguës d'une néphrite chronique (PARAF et KLOTZ) ou encore d'un cancer infiltrant du petit bassin, déterminant des poussées d'anurie excrétoire (CHABROL et Marcel CACHIN). Toutes ces observations réalisent, en général, un syndrome beaucoup moins pur que dans les cas précédents : l'azotémie est toujours partiellement la conséquence de la lésion rénale et, si les vomissements et la diarrhée peuvent entraîner un état de chloropénie, *les injections de sel ne sont capables de faire diminuer le taux d'urée du sang que partiellement;* il est difficile de prévoir le résultat thérapeutique et la mise en œuvre même du traitement est, comme nous le verrons, beaucoup plus délicate dans ces cas.

***

Dans ces états si divers, le problème pratique essentiel est donc de *reconnaître la chloropénie.*

Diagnostic des états de chloropénie.

Les *signes cliniques*, dont on a voulu faire l'expression de la perte du chlore par l'organisme, sont la sécheresse de la peau et des muqueuses, les crampes musculaires, l'état de profonde asthénie physique et intellectuelle. Mais il n'y a là rien de caractéristique. Le diagnostic de chloropénie ne peut être que le résultat de recherches humorales.

Dans ce but, on s'est d'abord adressé à l'étude de la *chlorémie.* L'appréciation de celle-ci peut se faire actuellement avec une grande précision, grâce aux travaux de LAUDAT. Les chiffres normaux sont, pour le chlore du plasma, 3 gr. 70, et, pour le chlore globulaire, environ 2 gr. par litre; des variations de 10 ou 15 cgr. par rapport à ces chiffres, sont considérées comme normales; le rapport $\frac{\text{chlore globulaire}}{\text{chlore plasmatique}}$ oscille donc aux environs de 0,55.

Mais les chiffres de chlorémie ne sont, en aucune façon, le reflet du taux du chlore dans les tissus. Dès les premiers travaux de WIDAL et LEMIERRE sur les rétentions chlorurées, il était apparu impossible d'apprécier celles-ci d'après la concen-

tration du chlore sanguin; bien plus, il est possible, chez des sujets en état d'anasarque, de trouver une chlorémie inférieure à la normale. C'est pourquoi on abandonna quelque peu les recherches sur le chlore sanguin, pour les remplacer par l'étude des bilans chlorés.

Cependant, si l'hypochlorurie ne permet pas d'affirmer la chloropénie vraie, les pertes de sel par l'organisme entraînent, par contre, de façon à peu près constante, une baisse importante du chlore sanguin. Ainsi toute la question sera, en présence d'une chlorémie basse, de reconnaître si elle est, ou non, l'expression d'une déperdition de chlore par l'organisme.

Dans ce but, Léon Blum et ses collaborateurs proposèrent de regarder le *chlore globulaire* et le chlore du liquide céphalo-rachidien comme le reflet du chlore tissulaire; le rapport chloré $\frac{\text{chlore globulaire}}{\text{chlore plasmatique}}$ est-il élevé? On serait en droit de conclure à un simple déplacement du chlore, du plasma vers les tissus. Au contraire, un rapport chloré normal ou abaissé serait l'indice d'un état de chloropénie vraie. Malheureusement ces conceptions théoriques n'ont pas été confirmées par les observations plus récentes.

D'autre part, parallèlement à ces travaux, d'autres auteurs mettaient en valeur l'importance des troubles de *l'équilibre acido-basique*, dans le métabolisme du chlore. Déjà les travaux de Hamburger avaient montré que, *in vitro*, l'introduction d'éléments acides dans le plasma sanguin avaient pour conséquence la diminution de la chlorémie plasmatique et la fixation, sur les globules, d'une quantité plus importante d'ions Cl; le phénomène est réversible. Or, il semble que des processus voisins peuvent être réalisés chez l'homme et l'on a défendu l'idée que la principale cause des états d'hypochlorémie sans chloropénie vraie était une fuite du chlore plasmatique vers les tissus, sous l'influence d'un état d'acidose. Mais comment évaluer cette acidose? la mesure du *p*H sanguin est, on le sait, fort délicate à réaliser en pratique; elle n'a de valeur que faite avec une technique rigoureuse. On s'adresse plus souvent à la mesure de la réserve alcaline, exprimée par le nombre de c.c. de CO^2 des bicarbonates d'un litre de sang; mais, si la mesure est facile, l'interprétation l'est beaucoup moins : on peut dire que la réserve alcaline n'a de valeur, pour exprimer un état d'acidose ou d'alcalose, que lorsque le rapport $\frac{CO^2 \text{ libre du sang}}{\text{bicarbonates}}$

n'est pas modifié; en effet, imaginons que la proportion de CO^2 libre augmente (par exemple dans les états d'asphyxie) ou diminue (par exemple dans l'hyperpnée), les bicarbonates du sang varieront dans le même sens, selon une loi d'équilibre qu'exprime l'équation de HENDERSON-HASSELBACH.

$$\log \text{de} \frac{CO^2 \text{ des bicarbonates}}{CO^2 \text{ libre}} = pH - 6{,}1$$

Dans ces cas, les modifications de la réserve alcaline n'exprimeront donc en aucune façon l'état de l'équilibre acide-base.

C'est dire la difficulté d'affirmer les rapports entre l'acidose et l'hypochlorémie. Cependant AMBARD et SCHMIDT admettent, comme une loi générale, que les variations du rapport chloré sont l'expression fidèle des modifications de l'équilibre acide-base : ces auteurs ont pu montrer, en effet, que ces deux facteurs avaient partie liée lorsqu'on bouleverse, expérimentalement, le pH et la réserve alcaline du sang. Il paraît cependant prématuré de conclure que l'alcalose ou l'acidose sont les *seules* causes de variations du rapport chloré; et l'on ne peut accepter de prendre ce rapport ainsi que l'avaient proposé AMBARD et SCHMIDT, comme mesure de l'équilibre acide-base (1).

Bref, malgré l'intérêt de ces recherches, les relations du chlore, de la réserve alcaline et du pH sanguin obéissent à des facteurs que nous connaissons encore trop mal pour pouvoir faire le diagnostic des chloropénies vraies sur le fait que l'hypochlorémie s'accompagne d'un rapport chloré normal ou abaissé, ou d'une réserve alcaline élevée. Ce qui reste de plus certain, c'est que, parmi les hypochlorémies, les unes sont l'expression d'une perte globale du chlore par l'organisme; les autres, la conséquence d'un déplacement du chlore, du plasma vers les tissus, sous des influences que nous ne faisons qu'entrevoir. Cette distinction est essentielle, parce que le premier seul de ces cas sera justifiable de façon formelle de la thérapeutique chlorurante; mais on manque encore d'une méthode biologique sûre pour affirmer le diagnostic de chloropénie vraie.

En pratique cependant, ce diagnostic peut être assez facile quand l'histoire et l'examen clinique du malade permettent de retrouver un de ces facteurs étiologiques que nous avons décrit à l'origine des pertes chlorées, en particulier vomisse-

(1) Voir à ce sujet, Henri BÉNARD, J. LENORMAND et F. P. MERKLEN : Chlore sanguin et acidose rénale. *Bulletin Médical*, 29 mars 1930, p. 225.

ments ou diarrhée. Une seule réserve à cet égard : les vomissements ne sont pas toujours riches en chlore, et MAY, KAPLAN et BOLGERT ont rapporté l'observation d'un sujet dont le chlore plasmatique était élevé à 4 gr. 32 alors qu'il présentait des vomissements abondants. Ces cas semblent pourtant assez rares et c'est, en définitive, sur des arguments cliniques que l'on se basera pour poser le diagnostic de chloropénie et l'indication d'un traitement par le chlorure de sodium.

La thérapeutique rechlorurante.

Les indications de la thérapeutique par le chlorure de sodium sont donc essentiellement les vomissements, la diarrhée et tous les syndromes au cours desquels on peut pratiquement, à coup sûr, affirmer la déperdition chlorée. Lorsqu'on constate une hypochlorémie, sans qu'on puisse affirmer l'existence d'une chloropénie vraie, il est moins certain qu'on doit avoir recours à ce mode de traitement.

Celui-ci n'est pas toujours, en effet, sans danger. Etienne BERNARD et GAUCHER ont observé des œdèmes viscéraux du plancher de la bouche, survenus dans ces conditions et ayant entraîné la mort par asphyxie. Bien plus, LEMIERRE, LAUDAT et RUDOLF ont publié un cas d'œdème aigu du poumon, après rechloruration, alors que toutes les conditions humorales et cliniques paraissaient réunies pour témoigner d'une déperdition chlorée : fait important, car il montre bien que certains facteurs essentiels nous échappent encore dans le mécanisme de ces perturbations hydro-chlorurées. On peut, cependant, remarquer, avec LEMIERRE, que ces accidents sont survenus dans des cas où l'élimination chlorée par le rein était très faible ou nulle. En pratique, par conséquent, lorsqu'on n'est pas en mesure d'affirmer la déperdition chlorée, on attendra, pour faire usage du traitement par le sel, que la diurèse soit rétablie et que les chiffres du chlore urinaire ne soient pas trop faibles.

Le sel peut être administré par voie intraveineuse, sous forme de sérum isotonique, à 9 pour 1.000, ou hypertonique, à 10 ou 20 %; par voie sous-cutanée, sous forme de sérum isotonique; par la bouche; enfin, par la voie rectale, en employant une solution pas trop concentrée pour éviter les brûlures et le rejet rapide du lavement salé. En pratique, dans les cas d'urgence, on recourra au sérum hypertonique par voie intraveineuse;

dans les cas habituels, aux injections sous-cutanées de sérum isotonique. Les doses varieront d'un cas à l'autre, de 5 à 20 gr. de sel par jour, par exemple; plus fortes, dans les syndromes digestifs ou les accidents postopératoires; plus faibles et plus prudentes, dans les néphrites.

Ce dernier cas est celui qui pose le problème thérapeutique le plus difficile; ici, les décisions ne peuvent être prises qu'au jour le jour, en suivant attentivement la chlorémie, l'azotémie et l'élimination urinaire du chlore. La réserve alcaline est également importante à connaître; si elle est notablement abaissée, on sera amené à associer, à la thérapeutique saline, du bicarbonate de soude à la dose de 6 à 10 gr. par jour, *per os.*

Lorsque de bons résultats doivent être attendus du traitement par le chlorure de sodium, ils sont, en général, remarquablement rapides : dès les premières injections de sel, même si celui-ci est en petite quantité, les chiffres de chlore sanguin montent; la diurèse et l'élimination d'urée par le rein augmentent; il y a là un véritable phénomène de déclenchement, dont le mécanisme nous échappe sans doute encore. Mais ce n'est pas toujours le cas. En particulier dans les néphrites aiguës, pour peu que la lésion rénale soit assez profonde, même lorsque la déperdition chlorée est certaine, la thérapeutique par le sel peut n'être d'aucun effet, comme dans une observation que nous avons publiée avec Pasteur Vallery-Radot, Delafontaine et Mlle Gauthier-Villars. Les plus beaux succès de cette thérapeutique restent, non pas les néphrites, mais les syndromes digestifs dans lesquelles les troubles de l'élimination rénale apparaissent bien comme entièrement dépendants de la perte de sel par l'organisme.

TRAITEMENT DE L'ARYTHMIE COMPLÈTE

PAR

le Dr AITOFF

La fibrillation de l'oreillette détermine des irrégularités dans la succession et l'amplitude des contractions ventriculaires qui impressionnent toujours le médecin qui ausculte le cœur et le malade qui tâte son pouls. Aussi, en présence d'une arythmie complète, c'est presque par réflexe qu'on pense que la régularisation du rythme doit être le premier objectif de la thérapeutique.

Evidemment — si ce n'était que pour le psychisme du malade — il est toujours désirable de ramener à la normale un rythme ventriculaire aussi manifestement désordonné que celui de l'arythmie complète. Mais cela est-il aussi indispensable qu'il le semble à première vue pour permettre au malade de mener une existence compatible avec les nécessités de sa vie tout en respectant les ménagements exigés par une cardiopathie en général?

Pour répondre à cette question il faut bien savoir ce que représente l'arythmie complète dans l'ensemble des troubles fonctionnels éprouvés par le malade, et pour cela l'observation et l'analyse cliniques sont nos seuls guides. On constate alors que l'arythmie complète est toujours un symptôme et pas autre chose, quelquefois même, plus rarement il est vrai, un simple signe que le médecin doit rechercher et dont le malade ne s'aperçoit pas.

J'ai vu le 25 mai de cette année une malade de 52 ans chez laquelle j'avais constaté en 1923 un rétrécissement mitral parfaitement toléré jusqu'alors et parfaitement toléré depuis : elle se plaignait de fatigue générale et d'insomnie et n'attirait aucunement l'attention sur son cœur; elle était pourtant en pleine arythmie complète.

Symptôme ou signe, l'arythmie complète a évidemment une grande valeur. Le professeur LAUBRY insiste depuis bien long-

temps sur sa signification; elle est l'indice d'une poussée évolutive de la cardiopathie. Tel était le cas chez la malade que je viens de citer et la poussée évolutive était corroborée chez elle par une température modérée ne dépassant pas 38°7 le soir et qui vient de se terminer il y a quinze jours. L'arythmie complète, signe d'évolution n'est pas, comme on le croyait avant Bouillaud un signe d'insuffisance cardiaque. Si elle indique que le processus qui frappe le cœur s'est étendu à l'oreillette — elle n'indique en aucune façon que ce processus s'est étendu au ventricule et pour juger de l'insuffisance plus ou moins caractérisée de ce dernier, elle n'a aucune valeur. Il est hors de doute que l'insuffisanee auriculaire déterminée par la fibrillation de l'oreillette évolue très fréquemment avec une insuffisance ventriculaire concomitante. Est-ce à dire que l'insuffisance de l'oreillette détermine l'insuffisance ventriculaire? Certainement non, et dans un très grand nombre de cas, cela est tout à fait net. En effet, l'expérience clinique montre que l'oreillette ne joue pas un rôle essentiel dans la circulation. Simple antichambre du ventricule elle n'est pas absolument nécessaire pour le bon fonctionnement de ce dernier. Si malgré l'insuffisance de l'oreillette, le ventricule se remplit convenablement, si d'autre part, le ventricule a conservé une énergie contractile à peu près normale, la circulation sanguine se trouve assurée d'une façon satisfaisante.

Nombreux sont les exemples qui justifient cette manière de voir. Qui n'a pas vu des insuffisances ventriculaires, même les plus graves, caractérisées par un syndrome d'asystolie au grand complet avec œdèmes considérables, disparaître, sous l'influence d'un traitement approprié, pour un temps quelquefois très long, avec persistance d'une arythmie complète définitive? Mais c'est l'arythmie complète si fréquente du cœur sénile qui démontre d'une façon indubitable la justesse de cette thèse parce que dans ces cas la fibrillation auriculaire existe souvent à l'état isolé et que l'arythmie complète est pendant des années la seule manifestation clinique d'une atteinte cardiaque. Heitz a signalé en 1914 un cas d'arythmie complète de ce genre évoluant depuis 32 ans sans aucun autre trouble fonctionnel. J'ai observé moi-même une arythmie complète permanente qui s'est prolongée pendant au moins 25 ans, chez un vieillard très actif jusqu'à l'âge de 80 ans et mort à 82 ans de gangrène des membres inférieurs d'origine artéritique. Le professeur Laubry cite souvent le cas d'un illustre homme d'état dont l'arythmie

complète n'a pas empêché le rôle prépondérant pendant la dernière période de la guerre, rôle comportant évidemment une activité peu commune. Il y a plus encore; j'ai observé un confrère de 65 ans, porteur d'une arythmie complète depuis quatre ans, qui a supporté pendant 11 semaines une septicémie à pneumocoques extrêmement grave sans aucun signe de défaillance ventriculaire et sans aucune médication toni-cardiaque, et qui guéri, a repris une existence professionnelle très active.

Ces quelques exemples, qu'il serait facile de multiplier, ne permettent, semble-t-il, qu'une seule interprétation : la fibrillation auriculaire dans un très grand nombre de cas ne crée pas fatalement une insuffisance ventriculaire et permet à celui qui en est porteur, non seulement une survie très longue, mais encore une activité normale.

Et alors une question se pose.

Est-il bien nécessaire dans les cas de ce genre d'essayer de rendre régulier un rythme irrégulier, si impressionnant soit-il, mais si parfaitement supporté? Evidemment non, et avec la majorité des auteurs, dont M. Lian, qui en 1928 au moins, était grand partisan de la régularisation dans l'arythmie complète, je crois qu'une arythmie complète chez un vieillard, quand elle est bien supportée ne nécessite aucun traitement spécial. Il faut expliquer au malade que son cœur ne redeviendra plus jamais régulier, mais lui faire comprendre en même temps que ce trouble n'apporte aucune gêne importante à sa circulation et que s'il reste isolé il ne raccourcira pas la durée de son existence à condition de se ménager quelque peu. L'iode, ainsi que tous les traitements de l'artériosclérose et les calmants sont très utiles. De tels malades doivent être surveillés régulièrement, à intervalles plus ou moins longs, de cette façon à saisir le plus tôt possible le fléchissement du myocarde ventriculaire, si celui-ci doit se produire.

A l'opposé de ces arythmies complètes du cœur sénile, où ce symptôme est si souvent isolé, il existe des arythmies complètes dans lesquelles ce symptôme est à l'arrière-plan et disparaît dans le riche cortège des symptômes de l'insuffisance cardiaque. C'est ce que l'on observe, par exemple, si fréquemment dans le rétrécissement mitral d'origine rhumatismale, à un moment donné de son évolution. Il s'agit alors de formes d'asystolie bien caractérisée et la régularisation du rythme est loin d'être la première préoccupation de la thérapeutique. Il faut alors ins-

tituer le traitement de l'asystolie sur lequel il n'est pas nécessaire de s'étendre ici.

Entre ces deux types extrêmes d'arythmies complètes, il existe un grand nombre de types intermédiaires, assez variés, assez différents les uns des autres, dans lesquels se manifestent d'une façon plus ou moins évidente les phénomènes d'insuffisance ventriculaire : dyspnée plus ou moins marquée, congestion du foie, congestion des bases pulmonaires, œdème malléolaire, etc. Dans tous ces cas il est nécessaire d'instituer un traitement tonicardiaque. De même le traitement tonicardiaque est indispensable et donne d'excellents résultats dans les cas où l'insuffisance ventriculaire se manifeste d'une façon fruste, par une fatigue générale, par une certaine dyspnée d'effort et surtout par une accélération du rythme ventriculaire.

Dans tous ces cas la digitale est indiquée au premier chef quoi qu'elle exagère l'excitabilité de l'oreillette et augmente ainsi la fibrillation auriculaire. Mais la digitale exerce sur le ventricule déficient une action d'une rare efficacité. D'une part, par l'intermédiaire du vague, elle ralentit lés traitements cardiaques et par conséquent allonge la diastole, ce qui permet au ventricule de se remplir mieux. D'autre part elle augmente la contractilité du myocarde et permet ainsi au ventricule de se vider mieux. Par ces deux mécanismes elle augmente le débit cardiaque. En outre la digitale diminue la conductibilité du faisceau de His et de cette façon soustrait le ventricule à un certain nombre d'excitations désordonnées lui venant de l'oreillette.

Schématiquement on peut dire qu'il faut donner la digitale dans toute arythmie complète, quand le rythme du ventricule atteint franchement 90 à 100 battements par minute.

Si le rythme ne dépasse pas 100, on peut donner 10 à 20 cgr. de poudre, de 40 à 50 gouttes de teinture de digitale par jour en 2 ou 3 fois. Ces doses peuvent être données pendant très longtemps sans arrêt; elles sont parfaitement tolérées. Souvent il vaut mieux faire un traitement discontinu sans qu'il y ait de règles fixes à cet égard. Le professeur Laubry prescrit depuis longtemps dans ces cas des cachets contenant 20 cgr. de chlorhydrate de quinine, 10 cgr. de poudre de digitale et 2 ou 3 cgr. de gardénal, à prendre par exemple à raison de deux par jour 3 jours de suite par semaine. C'est là une préparation excellente dans laquelle la quinine calme sans dangers l'excitabilité de l'oreillette, la digitale renforce le ventricule et le gardénal

agit parfaitement sur les troubles nerveux et l'inquiétude si fréquents dans ces états.

Quand le cœur dépasse franchement 100 battements par minute, il faut prescrire la digitaline cristallisée. Le professeur VAQUEZ conseille de donner un mgr. de digitaline en 4 jours. Souvent ainsi le rythme ramené au-dessus de 90 reste à ce taux pendant fort longtemps, à condition qu'il y ait une certaine réduction de l'activité et une hygiène bien comprise. Mais le plus souvent le rythme s'accélère de nouveau et au bout de 3 semaines en moyenne il faut recommencer la cure comme précédemment. Quand le rythme, ralenti par ce procédé ne se maintient pas assez longtemps il vaut mieux faire des cures digitaliques moins fortes mais répétées à intervalles rapprochés et donner par exemple 5 à 10 gouttes de digitaline cristallisée 3 jours consécutifs par semaine. Les associations digitaline-ouabaïne conviennent également très bien. Il y a souvent profit à alterner les cures de digitaline ou de digitaline-ouabaïne avec des cures de théobromine dont l'action diurétique est certaine et l'action tonicardiaque indubitable.

Ainsi, dans l'immense majorité des cas, le traitement de l'arythmie complète sera dominé par l'état du ventricule, puisqu'il faut le répéter, l'état de l'oreillette n'a qu'une importance secondaire. On obtiendra ainsi le plus souvent des résultats excellents et les malades pourront avoir pendant de longs mois ou de longues années une existence convenable. Cela ne veut pas dire qu'il ne serait pas très intéressant tout en soutenant le ventricule de pouvoir réduire la fibrillation auriculaire.

La réduction de la fibrillation auriculaire est d'ailleurs possible. Il existe un médicament, la quinidine, dérivé de la quinine — qui jouit de la propriété, démontrée expérimentalement et cliniquement, de calmer l'excitabilité du myocarde et principalement du myocarde auriculaire. Mais la quinidine, si séduisante en théorie, puisqu'elle constitue un véritable traitement pathogénique de la fibrillation auriculaire, est un médicament dangereux. Il est inutile d'insister sur les accidents d'intolérance dont les plus fréquents sont les accidents gastro-intestinaux sans gravité certes, mais qui obligent assez souvent à renoncer à la médication. La quinidine est dangereuse parce que d'une part elle favorise les embolies et que d'autre part elle peut causer la mort subite. Elle favorise les embolies justement parce qu'elle rétablit les contractions normales de l'oreillette, lesquelles, étant plus énergiques, sont plus susceptibles que

la fibrillation de mobiliser des caillots; et la notion d'une embolie dans les antécédents du malade est une contre-indication formelle à l'emploi de la quinidine. Elle peut causer la mort subite, j'en ai personnellement observé un cas et presque tous les auteurs en ont signalé. Ces accidents si graves sont heureusement assez rares; il ne faut pourtant pas négliger ces éventualités. Mais le danger de la quinidine est encore ailleurs; en effet par son action dépressive et paralysante sur le myocarde, la quinidine crée ou exagère les phénomènes d'insuffisance ventriculaire. C'est la raison pour laquelle tous les auteurs s'accordent à dire, que tout traitement par la quinidine doit être précédé d'un traitement toni-cardiaque, pour augmenter, selon l'heureuse expression du professeur VAQUEZ « sa marge de sécurité ». Enfin la quinidine à côté des dangers qu'elle présente à une action inconstante; elle agit au plus dans 50 % des cas, dit le professeur CLERC; je crois que ce pourcentage est trop optimiste et qu'on est plus près de la vérité en disant que la quinidine agit dans 30 % des cas. D'ailleurs quand elle agit la quinidine n'a qu'une action transitoire qui dure rarement plus de deux mois. Il faut alors recourir à une nouvelle cure ou plutôt il ne faut jamais cesser la quinidine et la donner indéfiniment, à doses d'entretien.

Dans ces conditions il est facile de comprendre qu'on puisse hésiter à prescrire la quinidine; aussi le professeur VAQUEZ en limite-t-il les indications à deux cas bien définis qui sont : les arythmies complètes à forme paroxystique et les arythmies complètes d'apparition récente, celles qui n'ont pas plus de six mois d'existence. On a vraiment l'impression que la quinidine dans les formes paroxystiques raccourcit la durée des crises tout en les espaçant. Dans les arythmies complètes d'apparition récente si l'on a pas un résultat franc, il vaut mieux ne pas insister. En tous cas, toute cure quinidique sera précédée d'une cure toni-cardiaque par la digitale ou l'ouabaïne et la quinidine sera donnée à doses progressives; le malade devra être très étroitement surveillé et être mis à un repos à peu près complet. On ordonnera un traitement de dix jours en commençant par un ou deux comprimés de 20 cgr. par jour pour en donner 6 ou 7 par jour et ne pas dépasser sensiblement 10 gr. de médicament au total. Si un résultat est obtenu la dose d'entretien consécutive comportera par exemple 2 ou 3 comprimés par jour ou tous les deux jours et cela indéfiniment.

Pour terminer il faut dire un mot du traitement de l'arythmie

complète dans la maladie de Basedow. Dans ces formes existe un traitement causal : c'est la thyroïdectomie qui, même pratiquée en pleine asystolie, fait disparaître non seulement l'arythmie complète, mais encore tous les phénomènes d'insuffisance cardiaque qui l'accompagnent et permet d'obtenir de véritables résurrections.

FORMULAIRE

Les injections intraveineuses d'ouabaïne quotidiennes et prolongées, d'après E. Benhamou.

L'auteur, se basant sur les travaux de Vaquez, Clerc, Bascourret et sur son expérience personnelle, conseille l'emploi des injections intraveineuses d'ouabaïne, comme *médicament de base*, dans les insuffisances ventriculaires aussi bien droites que gauches, avec comme indications spéciales :

1. l'arythmie complète des scléreux ;
2. les myocar dites chroniques ;
3. les *séquelles* de l'infarctus du myocarde ;
4. les cardiopathies des hypertendus, des aortiques ;
5. les cardiopathies des scléreux pulmonaires et déformés thoraciques ;
6. lorsque la digitale n'agit plus.

Contre-indications. — Les seules contre-indications seraient d'après lui :

1. le cas de lésion rénale avancée ;
2. l'infarctus du myocarde à sa phase aiguë critique des quinze premiers jours ;
3. la greffe secondaire infectieuse sur une lésion ancienne ;
4. lorsque du bigéminisme, des extrasystoles polymorphes, compliquent une dilatation cardiaque.

Directions générales. — 1. La dose utile, nécessaire et suffisante est d'un quart de milligramme par 24 heures, en injection intraveineuse.

Par exception, on peut pendant 4 ou 5 jours, pratiquer deux de ces injections, à 12 heures d'intervalle.

2. Ces injections peuvent être poursuivies à ces doses chaque jour, aussi longtemps que le patient en tire bénéfice.

L'auteur a pu pratiquer 540 injections *consécutives* d'ouabaïne, chez un patient.

3. L'ouabaïne intraveineuse peut être employée seule ou bien associée suivant le cas à des injections mercurielles diurétiques, à des cures de théobromine.

4. Elle peut être employée d'une façon continue ou d'une façon discontinue en prescrivant soit de la digitale, soit de l'ouabaïne *per os* à grosse dose dans les phases de cessation des injections.

Par exemple, on fera 20 à 60 injections intraveineuses consécutives quotidiennes d'un quart de milligramme d'ouabaïne, puis on essaiera de donner cent gouttes par jour de la solution d'ouabaïne à 4 p. 1.000 ou vingt-cinq gouttes par jour de la solution d'ouabaïne à 2 p. 100.

On reviendra à la voie intraveineuse, dès le moindre signe de moindre action du médicament pris par voie digestive.

LES LIVRES NOUVEAUX

Précis de Pathologie interne. Maladies des reins, par le Prof. F. Rathery et le Dr P. Froment. J.-B. Baillière, Paris.

Ce volume de 806 pages, avec 76 figures noires et coloriées, n'est pas un précis, au sens où on l'entend généralement. Un étudiant peut y apprendre tout ce qui lui sera utile à la préparation des examens et à la compréhension de ce qu'il voit et entend à l'hôpital. Mais surtout il aura une vue d'ensemble sur les maladies des reins, sur la physiologie pratique, sur les méthodes de recherche qui augmenteront sa *culture* médicale et lui donneront une idée très nette de ce que peut faire la collaboration harmonieuse de la clinique et du laboratoire. Le médecin déjà instruit, sera ravi de lire ce qui a trait aux grands syndromes rénaux, œdèmes, hypertension, etc., à la physiopathologie de l'insuffisance rénale.

Rien de plus net ne peut avoir été écrit sur le métabolisme chloruré. Voici un livre fait par deux esprits solides, par deux bons médecins. Il contient toute la substance qui pourrait être diluée dans une encyclopédie énorme des maladies du rein. Tout y est, facile à trouver, aisé à comprendre, à retenir et le médecin, quels que soient son âge et sa culture sera heureux de rencontrer après les bases physiologiques, une suite de directions à suivre pour employer les procédés d'étude et d'examen et conduire une thérapeutique utile et solide.

Manuel de Pathologie médicale, par M. Journé et Pierre-Noël Deschamps. Masson. Paris.

C'est une banalité que de dire que la Pathologie interne gagnerait à être condensée en un court manuel. L'ouvrage de Journé et P.-N. Deschamps est copieux, 1688 pages. On peut dire qu'il contient réellement *toute* la pathologie interne. Bien présenté, très clair, ce n'est pas un livre élémentaire. Nous ne croyons pas qu'il serait bon que des débutants commencent l'étude de la médecine par cet ouvrage nourri de faits et au courant de ce qu'il y a de plus récent en clinique et en pathogénie.

Pour un étudiant déjà instruit, pour le médecin praticien, pour les candidats aux examens et concours, il sera d'une aide inestimable d'autant qu'il est extrêmement facile à lire.

Les souvenirs reviendront en foule, dès la lecture d'un chapitre très succinct et viendront se broder sur cette trame d'une solidité exceptionnelle. Nous plaçant à un point de vue plus spécial des maladies circulatoires et du rein, notons qu'en moins de soixante-dix pages est réussi le tour de force de présenter les maladies rénales avec un chapitre de 2 pages d'anatomie et de physiologie *pratiques*, qui est parfait dans sa concision. Les maladies du cœur et des vaisseaux ont une place importante dans le volume, 350 pages, presque le quart de l'ouvrage. Qu'on y lise en particulier ce qui a trait aux troubles du rythme et aux maladies des artères ; rien ne manque et tout se comprend d'emblée et se retient.

On dit que la clarté est une qualité française. Si cela est vrai, il est difficile de trouver plus français que ce petit manuel si joliment présenté à tous les points de vue.

Le sang des hypertendus, par G. Carrière et Cl. Huriez. G. Doin, Paris.

Voici enfin un travail vraiment original sur l'hypertension artérielle. Les auteurs ne commencent pas leur ouvrage par des théories plus ou moins brillantes et des notions de physiologie pure. Ils étudient dans des conditions de rigueur et d'honnêteté scientifique parfaites, le sang de cent hypertendus. Leur technique est minutieusement indiquée ; il est à la portée de tous de refaire ces expériences. Les bilans des variations humorales sont parfaitement tenus.

Après une telle étude de près de quatre cents pages, les auteurs ont vraiment le droit d'avoir une opinion sur la pathogénie de l'hypertension considérée comme une résultante des perturbations métaboliques liées elles-mêmes au dysfonctionnement des différents parenchymes. Il est peu de livres de pathologie qui forcent autant à réfléchir et à reclasser, peut-être à oublier les notions théoriques acquises par la lecture d'ouvrages classiques.

Le bon sens populaire fait jouer « au sang lourd » un rôle primordial dans le déterminisme de la tension. Carrière et Huriez en font la preuve en nous montrant d'une façon indiscutable qu'il existait des liens entre les *variations humorales et tensionnelles*. Leur livre aura donc, outre sa valeur documentaire qui est très grande, d'autres motifs d'intérêt. D'abord, d'ouvrir une voie nouvelle à une série de recherches, ensuite de compléter l'étude des troubles de la tension artérielle en pratique médicale, par des recherches chimiques, capables d'entraîner une thérapeutique particulière à chaque cas d'hypertension.

LES MÉDICAMENTS

Un bon tonicardiaque, par le Dr CHAUSSET. *Courrier Médical*, Paris, 1934, p. 421.

L'adoverne représente tous les glucosides cardiotoniques de l'adonis vernalis dans la proportion même où ils se trouvent dans la plante : l'adoverne a été minutieusement étudié par MM. Mercier, Lutembacher, Darré, Giraud-Costa ; l'adoverne se présente sous trois formes : gouttes, granules, suppositoires.

L'adoverne remplace, supplée et continue l'action de la digitaline ; il est toujours très bien supporté, car, aux doses thérapeutiques, il ne donne pas de phénomènes d'accumulation, ni de signes d'intolérance gastro-intestinale.

Comme MM. Lutembacher et Giraud-Costa surtout l'ont démontré, l'adoverne est indiqué principalement dans l'hyposystolie, l'asystolie, dans l'affaiblissement moyen du muscle cardiaque, dans l'intervalle des cures de digitaline. Il faut bien savoir que l'action thérapeutique de l'adoverne trouve également son indication dans nombre de cas de rétention hydrique, de stases viscérales, où souvent il se montre supérieur à la digitaline ; de même chez les hypertendus, l'adoverne peut être administré pendant longtemps sans aucun inconvénient, de même qu'au cours des maladies infectieuses lorsque le cœur risque de présenter des défaillances. Son emploi aux doses moyennes permettra d'éviter les accidents et d'assurer le fonctionnement parfait de l'appareil cardiovasculaire : en un mot l'adoverne est indiqué dans tous les cas où l'on craint l'action trop brutale de la digitaline ou de l'ouabaïne, car c'est un médicament sûr et inoffensif.

Le Gérant: G. DOIN.

Sté Gle d'Imp. et d'Ed., 1, rue de la Bertauche, Sens. — 8-36.

TOME 187 N° 7 1936

BULLETIN GÉNÉRAL DE THÉRAPEUTIQUE

THÉRAPEUTIQUE DES MALADIES INFECTIEUSES

SOMMAIRE DU N° 7 — 1936

INTRODUCTION

Le temps n'est plus où la pathologie exotique constituait l'apanage des seuls médecins coloniaux.

La multiplication des moyens de transport, et leur vitesse accrue, l'importance, à certaines époques, des mouvements d'armées ou de l'immigration civile ont fait — comme on a eu, depuis la guerre, bien souvent l'occasion de le répéter — apparaître dans la métropole des affections qui jadis y étaient l'exception.

Et plus d'un problème, parmi ceux que pose la médecine des pays chauds, peut désormais, dans nos climats, ressortir à la pratique courante.

Ce n'est certes pas le cas de la lèpre, au traitement de laquelle est consacré le premier des articles de ce numéro. Mais si réduit que demeure le nombre des malades observés en France, il est intéressant de connaître les nouvelles ressources de la thérapeutique et MM. Sézary et Georges Lévy qui, par leurs travaux sur la vaccinothérapie, ont personnellement contribué à ce progrès, les exposent en détail dans les pages qui suivent.

Le paludisme, au contraire, continue à sévir dans une partie de la France d'outre-mer. Combien de fois, dans nos régions mêmes, le méde-

cin n'est-il pas consulté, par le voyageur qui s'embarque pour une région infestée, sur les moyens de se préserver de la malaria. Bien plus, de temps à autre, nous voyons éclater en France un paludisme de première invasion chez un sujet revenu des côtes d'Afrique, du Maroc par un bateau rapide ou par avion. L'article si instructif de M. BENHAMOU donne une réponse à toutes les questions que pose, en pratique, le traitement des grandes formes du paludisme aigu.

Sur la thérapeutique du kala-azar, l'hôpital Pasteur, toujours riche en enseignements dans le domaine de la pathologie infectieuse, a fourni à MM. René MARTIN et DELAUNAY une partie de leur importante documentation. Ils l'ont complétée par l'analyse des travaux les plus récents pour mettre ce chapitre au point avec une très grande précision.

Comme l'avaient déjà fait, à plusieurs reprises, les rédacteurs de ce journal, nous avons jugé intéressant de demander sa contribution à un auteur étranger. C'est sur le même sujet, le kala-azar, que le professeur M. MAYER, auteur d'un traité classique de pathologie tropicale, qui a particulièrement étudié cette affection au cours de missions au Caucase et en Grèce, nous a apporté la sienne. A confronter les résultats de son expérience avec celle des précédents auteurs, on jugera de la réelle efficacité de la thérapeutique, surtout par les sels d'antimoine, et de l'intérêt de ces acquisitions, au moment où le domaine de la maladie se révèle si étendu sur la côte méditerranéenne sans épargner le reste de notre pays.

Ces articles fixent ainsi l'état actuel de nos ressources dans le traitement de quelques-unes des grandes affections des tropiques.

Sans chercher à faire dans ce simple préambule la revue de tous les travaux de l'année relatifs à d'autres questions de pathologie coloniale, nous résumerons, en raison de leur importance, ceux qui ont eu pour objet la vaccination de la fièvre jaune.

L'aire de cette redoutable affection est plus étendue, en effet, qu'il ne paraissait classiquement. L'Afrique occidentale française est endémiquement atteinte, et peut-être aussi l'Afrique équatoriale. Le transport par avion d'un malade en état d'incubation, ou bien de l'insecte vecteur de virus peut faire inopinément apparaître la maladie en des régions où elle n'existe pas encore. Aussi, les progrès réalisés par la vaccination antiamarile prennent-ils, dans l'Empire colonial français, une importance primordiale.

On sait, depuis les travaux de Theiler, que le virus amaril, inoculé dans le cerveau de la souris, se transforme, devient rigoureusement neurotrope, et perd sa virulence pour le singe et pour l'homme, en conservant son pouvoir immunisant.

C'est ce neuro-virus de la souris, fixé par un grand nombre de passages successifs, qui servira à la vaccination.

Deux méthodes sont en présence. La première en date est la séro-vaccination par injection simultanée de sérum humain immun (convalescent de fièvre jaune ou sujet récemment vacciné) et de virus amaril. Une variante de cette technique est préconisée par Pettit et Stefanopoulo, qui remplacent le sérum de convalescent, difficile à obtenir, par du sérum anti-amaril de cheval. A Paris même, au laboratoire du Prof. Pettit, Mol-

laret (1) procède en pratiquant une injection intra-musculaire de 0 cc. 2 par kilo de sérum équin et, 4 heures après, une injection sous-cutanée dans la région deltoïdienne de 0 cc. 5 de virus (virus desséché, conservé à — 14° et redissous extemporanément dans 0 cc. 5 d'eau distillée).

La méthode plus récente de Sellards et Laigret (2) s'adresse à la seule vaccination par le neuro-virus de souris, suivant les principes de la vaccination antirabique. Le virus vivant est atténué par vieillissement, et la vaccination se fait par trois injections, à vingt jours d'intervalle, d'un virus de moins en moins atténué.

Tout récemment, dans un but de simplification, Laigret a utilisé une injection unique de virus enrobé dans de l'huile ou du jaune d'œuf, avec les mêmes bons résultats, que C. Mathis, Durieux et M. Mathis viennent, à Dakar, de confirmer (3).

Quelle est la valeur respective de ces différents procédés? Et d'abord, sont-ils dépourvus de danger ? (4)

Il ne faut pas oublier qu'ils utilisent un virus vivant, rendu neurotrope, certes, par passages sur la souris, mais dont on ignore s'il ne pourrait pas, dans des conditions encore inconnues, reprendre chez l'homme son viscérotropisme.

Une telle éventualité, malgré le très grand nombre des vaccinations pratiquées, ne s'est jamais produite; et, expérimentalement, cette mutation s'est, quant à présent, avérée impossible (5).

Par contre, des accidents nerveux post-vaccinaux peuvent apparaître. Ils ont été observés d'abord après la vaccination simple, et les auteurs qui préconisent la séro-vaccination avaient pensé que l'adjonction de sérum devait précisément mettre à l'abri de ces déterminations nerveuses. Mais Darré et Mollaret viennent d'en rapporter un cas chez une malade traitée par cette dernière méthode (6).

Dans ce cas, comme dans les autres, il s'agit de réactions méningées, apparaissant au bout de 10 à 15 jours, tantôt simples, tantôt accompagnées de signes encéphaliques ou médullaires, et qui se sont, dans la règle, terminées par une guérison complète.

Lhermitte et Fribourg-Blanc ont, toutefois rapporté une observation d'encéphalo-myélite mortelle, à la suite d'une vaccination (7). Mais le début tardif des accidents (3 mois après l'inoculation), l'absence de critère biologique, ne permettent sans doute pas d'établir, entre ces accidents et la vaccination qui les a précédés, un rapport formel de causalité.

On retiendra surtout que la réaction méningée ou méningo-encéphalique est rare. Sur 15.000 vaccinations, Laigret n'en a recueilli que 7 observations (8). A l'Institut Pasteur de Paris, R. Martin, Rouessé et Bonnefoi qui ont pratiqué 100 vaccinations avec le vaccin Laigret en ont observé un cas. La majorité des vaccinés n'ont ressenti aucun trouble, 9 d'entre eux

(1) Le traitement de la Fièvre jaune, un vol., Baillière 1936.
(2) *Revue d'immunologie*, 1935, I, n° 2.
(3) *Acad. de Médecine*, 20 octobre 1935.
(4) C. Findlay : *Acad. de Médecine*, 22 janvier 1935.
(5) *Acad. de Médecine*, 18 décembre 1934.
(6) *Soc. de Pathologie exotique*, 6 février 1936.
(7) *Soc de Neurologie*, 6 février 1936.
(8) *Presse médicale*, 23 septembre 1936.

ont éprouvé une réaction fébrile avec coup de barre et état nauséeux, mais d'évolution très courte (1).

C'est la rareté même de ces réactions nerveuses qui a fait discuter leur origine. Darré et Mollaret, Lépine ont supposé qu'elles pouvaient être dues, non au neuro-virus vaccinal, mais, par contamination, au virus de la chorio-méningite des petits rongeurs, assez fréquents dans certains élevages et qui auraient déjà, dans quelques cas, causé chez l'homme une méningite lymphocytaire curable. L'usage d'un neuro-virus entretenu, non plus sur la souris, mais sur des cultures de tissu embryonnaire (Lloyd, Findlay), mettra-t-il à l'abri de ces complications ? On ne peut encore le dire, d'autant que, selon Laigret, ce virus des petits rongeurs présente une grande ubiquité et existerait en particulier dans les tissus embryonnaires (2).

Quoi qu'il en soit, il ne semble pas que l'on puisse trouver dans de tels accidents, si peu fréquents et habituellement curables, une contre-indication à l'emploi de la vaccination anti-amarile.

Les résultats, en effet, en sont remarquables.

Nicolle et Laigret (3) ont vacciné 10.000 personnes en A.O.F. par la méthode de ce dernier auteur. Aucune ne fut par la suite atteinte de fièvre jaune. Une épidémie venue de Gambie anglaise épargna les populations françaises voisines vaccinées.

Bien plus, au laboratoire de Laigret, un sujet vacciné s'est soumis volontairement aux piqûres de moustiques infectés. Ces piqûres ont tué deux singes témoins de fièvre jaune ; le vacciné a résisté (4).

On remarque aussi que tous les travailleurs de laboratoire s'occupant de fièvre jaune, qui, depuis trois ans subissent la vaccination ont été épargnés par la contagion, alors qu'auparavant ils payaient à la maladie un lourd tribut (32 cas dont 5 mortels).

L'immunité post-vaccinale semble durable, plus durable, selon Laigret et Bonneau après la vaccination simple qu'après la séro-vaccination (5).

Le pouvoir protecteur que la vaccination confère au sérum a été par Laigret retrouvé à un taux élevé chez ses plus anciens vaccinés, 5 ans après la vaccination.

La vaccination anti-amarile mérite donc d'être appliquée dans les pays d'endémie amarile (6). Parmi les Européens, on vaccinera le personnel médical et sanitaire, les fonctionnaires et autres personnes qui, par leurs déplacements, sont particulièrement exposés à la contagion, enfin les sujets vivant aux confins des pays d'endémie amarile parmi des populations qui, sans être contaminées, sont sensibles à l'affection.

A Paris même, deux services de l'Institut Pasteur se chargent, selon l'une et l'autre méthode, de pratiquer cette vaccination.

R.-W.

(1) *Soc. de Pathologie exotique*, 11 mars 1936.
(2) *Ibid.*
(3) *Acad. des Sciences*, 29 juillet 1935.
(4) *Ibid.*, 20 avril 1936.
(5) *Ibid.*, 13 janvier 1936.
(6) C. Y. Biraud : Soc. des Nations. Rapport épidémiologique de la Section d'Hygiène du Secrétariat, 1935, nos 7-9.

LES TRAITEMENTS ACTUELS DE LA LÈPRE

PAR

A. SÉZARY et GEORGES LÉVY

Les médicaments qui ont été préconisés contre la lèpre sont innombrables. Il n'existe en réalité aucun remède spécifique de la maladie. Mais, par un traitement approprié et judicieusement conduit, on peut obtenir une sédation des symptômes, un ralentissement de l'évolution et dans quelques cas une guérison clinique de l'infection.

Nous étudierons d'abord succinctement l'hygiène du lépreux pour insister ensuite sur le traitement médicamenteux de l'affection et nous terminerons par un aperçu rapide du traitement local.

I. — Hygiène du lépreux.

Il est indispensable que le malade soit placé dans les meilleures conditions physiques et morales.

A la conférence de Manille de 1931, on a longuement insisté sur l'importance du *régime diététique*. L'alimentation doit être abondante, variée, riche en vitamines.

Il est incontestable que les famines ont beaucoup contribué au développement de la lèpre au Moyen âge, et, actuellement encore, comme le fait remarquer JEANSELME, les populations sous-alimentées du Centre africain offrent à cette infection une proie facile.

L'hygiène de la peau, les soins corporels, les exercices physiques modérés, la vie au grand air sont nécessaires.

Mais le lépreux ne doit pas, autant que son état le lui permet, rester inactif. Le travail manuel lui sera profitable, tant au point de vue physique qu'au point de vue moral.

Il importe aussi, avant d'entreprendre le traitement médicamenteux, de soigner les maladies qui si fréquemment sous les tropiques, coexistent avec la lèpre : paludisme, syphilis, amibiase, dysenterie, ankylostomiase, sans parler de la tuberculose, malheureusement si fréquemment associée. Ces infec-

tions exercent souvent une action empêchante sur le traitement. et, de plus, il est d'observation courante que, quand elles apparaissent chez un lépreux, elles aggravent son cas.

Lorsque cela est possible, on doit conseiller un changement de climat. Nous avons presque constamment observé que les malades venant en France d'un pays où la lèpre sévit à l'état endémique, voyaient leurs lésions s'atténuer sans traitement.

II. — **Traitements médicamenteux.**

Nous étudierons ici la chimiothérapie et la vaccinothérapie qui, récemment, ont fait l'objet de recherches nouvelles.

A. **Chimiothérapie.**

Deux médicaments retiendront notre attention : l'huile de chaulmoogra, qui constitue la thérapeutique classique, et le bleu de méthylène, récemment préconisé par MONTEL.

a) PRÉPARATIONS CHAULMOOGRIQUES

L'huile de chaulmoogra demeure actuellement le traitement de fond de la lèpre.

Les huiles de chaulmoogra du commerce sont le plus souvent extraites d'un mélange de graines oléagineuses de diverses plantes tropicales. Toutes renferment les acides du groupe chaulmoogrique ou hydnocarpique.

Mode d'emploi. — L'huile de chaulmoogra peut être administrée soit *per os*, soit en injections intramusculaires ou intraveineuses.

Par la bouche, on la donne en nature ou en capsules. On prescrit d'abord V gouttes matin et soir, et on augmente le nombre de gouttes jusqu'à C et même CC gouttes si la tolérance est parfaite. A cause de son odeur fade et nauséeuse, on la fait prendre dans du thé chaud, du lait, une infusion de menthe. On suspend le traitement quand apparaissent des signes d'intolérance gastrique ou de la diarrhée. Ces phénomènes se manifestent en général assez rapidement, surtout dans les régions tropicales.

La meilleure méthode consiste à administrer l'huile de chaulmoogra en capsules kératinisées, dont chacune en contient dix gouttes et qui, ne s'absorbant que dans l'intestin, épargnent aux malades les troubles gastriques indiqués ci-dessus.

C'est avec de l'huile de chaulmoogra prise par la bouche à

hautes doses que JEANSELME a obtenu ses succès les plus durables.

On a essayé de l'employer en lavement, émulsionnée dans du lait, ou en suppositoires (J. BRAULT). Ce mode de traitement semble moins efficace.

L'huile de chaulmoogra peut aussi être injectée dans les muscles.

On recommande les trois formules suivantes :

1° *Formule de Jeanselme :*

Gaïacol	1 gr.
Camphre	0 gr. 50
Huile de vaseline filtrée et stérilisée.	àà 20 gr.
Vaseline	

Mélanger à parties égales avec huile de chaulmoogra filtrée et stérilisée.
Répartir en 10 ampoules.
On injecte 5 cmc. de cette préparation 3 fois par semaine.

2° *Formule de Brocq et Pomaret :*

Eucalyptol	30 gr.
Huile de chaulmoogra	70 gr.

3° *Mixture de Mercado :*

Huile de chaulmoogra	40 gr.
Huile camphrée	40 gr.
Résorcine	3 gr.

On fait les injections intramusculaires et on les répète 3 fois par semaine. On commence par 1 cm^3 et on atteint 8 à 10 cm^3.

Ces préparations ont l'avantage de permettre l'injection d'huile de chaulmoogra en nature, donc avec tous ses principes actifs. Elles ont l'inconvénient d'être douloureuses et de provoquer facilement des lésions locales indurées. Elles ne peuvent être continuées longtemps. On les répète aussi longtemps que les malades les tolèrent.

VARHAM a le premier injecté dans les veines une suspension pseudo-colloïdale de chaulmoogra, le collobiase de chaulmoogra, qui renferme 0,00072 d'huile par centimètre cube. Ces injections sont en général très bien tolérées. On peut faire, pendant des semaines, 3 injections par semaine, à la dose de 2 cm^3, sans, en général, observer le moindre incident.

Cette préparation peut d'ailleurs être également injectée dans les muscles, et l'on peut atteindre la dose de 5 cm^3 par injection.

Les éthers éthyliques de chaulmoogra. — HOLLMANN et DÉAN ont préparé des éthers éthyliques de chaulmoogra après sa-

ponification sous pression des glycérides et isolement des acides gras.

Cette méthode a constitué un véritable progrès et a donné naissance à toutes les spécialités injectables par voie cutanée ou intramusculaire (hyrganol, hansénol, antiléprol, chaulmoogrol, etc.).

On fait en général, une injection par semaine, en commençant par 0 cm^3 5 et en augmentant graduellement jusqu'à 3 à 6 cm^3. La série est de 12 à 16 injections; elle est suivie d'un repos de 4 à 6 semaines.

Après l'injection de doses un peu élevées, peuvent se manifester des phénomènes d'intolérance : vomissements, coliques, dyspnée, albuminurie, forte réaction locale, qui obligent à diminuer la posologie.

Jeanselme et nous-mêmes avons pendant des années, fait sans interruption, des injections tri-hebdomadaires de 2 cm^3 d'éther chaulmoogrique à des lépreux sans que localement soit apparue la moindre réaction et sans que se soient produits des phénomènes d'intolérance.

L'action des éthers chaulmoogriques est en général favorable. En particulier dans les cas récents et surtout chez les enfants, on a pu enregistrer des améliorations nettes, tant cliniques que bactériologiques allant jusqu'à la guérison apparente. Il semble que les éthers de fabrication récente soient les plus actifs.

Il n'est pas démontré que l'action thérapeutique de l'huile de chaulmoogra soit uniquement due aux acides gras, si bien qu'il paraît utile de ne pas s'en tenir aux seuls éthers éthyliques, mais d'avoir recours aussi à l'huile de chaulmoogra en nature.

Savons préparés avec les acides gras. — Rogers a le premier employé l'hydnocarpate de soude, savon pouvant être injecté dans les veines en solution à 3 pour 100. Ces injections s'étant montrées thrombosantes, Rogers emploi actuellement un sel de soude des acides gras (alépol).

Perrier a récemment préparé un savon total de chaulmoogra injectable directement dans les veines et qui a été expérimenté avec succès par Reymond au Tonkin.

Noël Bernard et Boece, estimant que l'huile de chaulmoogra est plus active *per os* que par toute autre voie, ont fait préparer des comprimés de savon neutre de chaulmoogra. Ceux-ci sont en général mieux tolérés que l'huile de chaulmoogra.

On prescrit au début 2 à 4 comprimés par jour, puis on augmente leur nombre. On peut en donner jusqu'à 15, ce qui équivaut à 3 grammes d'acides gras du groupe chaulmoogrique.

Conduite du traitement par l'huile de chaulmoogra. — Nous pouvons, avec MUIR et MONTEL, diviser le processus lépreux en trois stades :

1. *Période de début.* — La lésion initiale (primo-infection) est cutanéo-nerveuse. Il se produit une lésion localisée, surtout érythémateuse, non infiltrée, s'étendant lentement; les bacilles y sont peu nombreux.

A cette période, le traitement doit être très énergique, car l'on admet la possibilité, à cette phase, de guérir cliniquement l'affection.

Il faudra, à notre sens, instituer un traitement presque continu.

Voici comment nous le comprenons :

Pendant 3 semaines, faire chaque semaine, 3 injections intramusculaires de 5 cm^3 de la mixture de MERCADO, ou de la préparation de JEANSELME.

En général, le malade ne tolère pas plus de 10 injections.

Pendant 9 semaines, on fera ensuite chaque semaine 3 injections intramusculaires ou sous-cutanées profondes d'éther chaulmoogrique.

Puis, aussi longtemps qu'il sera possible on donnera *per os* de l'huile de chaulmoogra à des doses croissantes, qu'on pourra remplacer par 4 comprimés de savon de chaulmoogra. En capsules kératinisées, l'huile peut être tolérée pendant un ou deux mois sans inconvénient et à doses élevées (150 à 200 gouttes par jour).

On laissera alors le malade au repos pendant 15 jours. On reprendra ensuite le traitement suivant le même rythme jusqu'à régression complète des lésions.

A ce moment, on pourra faire un traitement moins intensif, mais il faut le continuer pendant plusieurs années chez les malades qui paraissent guéris, au rythme suivant : 3 mois de traitement, 1 mois de repos.

2. *Deuxième période.* — C'est le stade de la généralisation de l'infection. Les lésions sont disséminées, inflammatoires, infiltrées. Il existe un coryza tenace avec présence de bacilles dans la sécrétion nasale.

Le traitement sera continué avec régularité, mais avec pru-

dence. Il faut tâter la susceptibilité du malade, commencer par de faibles doses puis les augmenter lentement, en se méfiant des poussées, conséquence possible du traitement chaulmoogrique.

On a déconseillé les injections intraveineuses de collobiase chaulmoogrique, par crainte de mobiliser des bacilles, mais cette préparation dans certains cas de lèpre évolutive nous a donné de bons résultats.

3. *Troisième période.* — C'est la période de stabilisation, de régression. L'allergie est en décroissance, les bacilles sont rares, les rechutes moins fréquentes. C'est le stade des mutilations (maux perforants, ulcères).

A cette phase, le traitement doit être très énergique, presque continu, et l'on peut employer l'huile de chaulmoogra en utilisant toutes les voies d'absorption que nous avons indiquées.

Ainsi donc, le traitement chaulmoogrique, si l'on veut obtenir un résultat durable, devra être prolongé indéfiniment.

Les préparations chaulmoogriques ne guérissent pas la lèpre, mais elles ont sur elle une action incontestable. Parfois l'action se manifeste très rapidement. Parfois elle est lente à se produire. D'une façon générale, elle raréfie les rechutes ou les récidives, mais ne les empêche pas toujours. Trop souvent encore, elle n'empêche pas l'évolution fatale de la maladie.

b) Le bleu de méthylène

Montel (1) a recommandé en 1934 l'emploi d'une solution de bleu de méthylène neutre à 1 pour 100.

Les solutions doivent être tyndallisées à 80°, une heure par jour pendant 3 jours consécutifs. Elles ne doivent jamais être stérilisées à 120°, la stérilisation produisant dans la solution des modifications physico-chimiques qui sont la cause de chocs souvent violents. On pousse les injections très lentement dans la veine. La première fois on n'introduit que 5 cm³ de cette solution, puis on augmente progressivement la dose. La quantité utile et efficace est de 5 milligrammes par kilo; au-dessous, l'effet serait nul et il y aurait risque de réactivation. Cette dose sera rapidement dépassée et portée suivant la tolérance du malade à 6,8 et même 10 milligrammes (dose maxima) par kilo. En pratique, pour un sujet pesant de 60 à 70 kilos, on doit rapidement faire des injections de 40 cm³.

(1) Montel : *Bul. Ac. Méd.* 2 octobre 1933, t. CXII, n° 30. — *Bulletin Sté path. exotique*, 14 mar 1934, n° 3, t XXVII, p. 220; 10 juillet 1935, t. XXVIII, n° 7, p 616; avril 1936, n° 4, t. XXIX, p. 361.

On fait 3 injections par semaine. La série comporte 18 à 21 injections, après lesquelles le malade est mis au repos pendant 20 à 30 jours. On recommence ensuite. Le traitement peut être continué, sans inconvénient, pendant un long temps.

Accidents. — Au cours de l'injection, les téguments et les muqueuses prennent une teinte livide, ardoisée. Le masque devient cadavérique, sans que le malade éprouve aucune sensation désagréable.

A la fin de l'injection et pendant les heures qui suivent, le sujet ressent une constriction pharyngée, des picotements de la muqueuse nasale, des fourmillements douloureux dans les doigts, une fatigue générale, des vertiges, de la sialorrhée. Ces phénomènes sont passagers.

Une sialorrhée très marquée avec tendance syncopale indique soit que le malade est intolérant au bleu, soit que la dose maxima tolérée par lui est atteinte ou dépassée.

Souvent, les injections sont bien tolérées jusqu'à la dose de 15 ou 20 cm³, puis donnent lieu, cette dose dépassée, à des phénomènes d'intolérance.

Au cours du traitement, toutes les lésions infiltrées apparaissent fortement colorées en bleu ardoisé, et plus intensément après chaque nouvelle injection. Quand les lésions s'affaissent, se désinfiltrent, elles se colorent de moins en moins. Elles n'ont plus aucune teinte anormale quand elles se transforment en simples taches achroniques.

Les lésions infiltrées ne se colorent pas ou ne se colorent que d'une façon transitoire. Il semble, d'après MONTEL, que l'intensité de la coloration soit en rapport direct avec le nombre des bacilles qu'elles contiennent.

Quand on interrompt le traitement, la teinte bleue disparaît progressivement.

Ce traitement peut provoquer — et uniquement sur le tégument teint en bleu des lésions infiltrées — l'apparition de poussées furonculoïdes avec fièvre et mauvais état général.

MONTEL considère ces poussées comme un phénomène favorable d'élimination bacillaire. Après cicatrisation de ces lésions, les infiltrations sous-jacentes se trouvent en effet très améliorées. On aurait donc intérêt à laisser évoluer ces poussées, tout en surveillant le malade.

Complications du traitement par le bleu. — Toutes les altérations rénales contre-indiquent le traitement par le bleu. D'autre part, les insuffisants hépatiques sont souvent intolé-

rants à cette médication. Les grands lépreux, avec lésions nodulaires généralisées, ne doivent aussi être traités qu'avec prudence.

Activité thérapeutique. — Voici les résultats obtenus par MONTEL.

Le bleu a une action d'autant plus nette que les lésions sont plus récentes.

D'après MONTEL, il calme ou supprime les algies dès les premières injections.

Dans les poussées aiguës fébriles, l'effet est remarquable et rapide.

Souvent les lésions infiltrées diffuses (éléphantiasis, œdèmes) fondent sous son influence. L'action est surtout nette au début du traitement, puis vient une période où elle n'est plus aussi évidente.

Les lépromes récents s'affaissent rapidement, les anciens beaucoup plus lentement.

Les ulcérations, les panaris, les maux perforants plantaires se cicatrisent souvent rapidement, mais les récidives ne sont pas exceptionnelles. L'état général s'améliore.

La rhinite lépreuse disparaît assez lentement (3 à 6 mois au minimum). L'émission bacillaire par la muqueuse pituitaire devient de moins en moins abondante, elle peut finir par disparaître complètement.

Les orchites s'améliorent lentement.

L'action se manifeste enfin sur les léprides anesthésiques à bords infiltrés, sur les taches achromiques, sur les macules pigmentaires non infiltrées, sur les léprides à bords infiltrés tuberculoïdes.

L'hypertrophie des nerfs diminue progressivement. Elle pourait même, après un traitement prolongé pendant au moins six mois, disparaître complètement.

L'action est nulle sur les atrophies anciennes. Elle est peu marquée sur les troubles de la sensibilité. mais, selon MONTEL, le bleu agit sur les amyotrophies récentes, les paralysies, les parésies.

Après traitement par le bleu, MONTEL a observé des modifications du bacille : augmentation des formes granuleuses, apparition de bacilles désintégrés, cyanophiles, aspects granuleux cocciformes, aspect zoogléique des globis.

MARCHOUX et CHORINE ont étudié l'action du bleu de méthylène sur les lépromes *in vivo.* Ils estiment que le bleu se fixe

spécifiquement sur les bacilles lépreux qui ne réduisent pas les matières colorantes comme toutes les cellules de l'organisme.

Lépine et Markianos estiment que le bleu de méthylène injecté par voie veineuse aux lépreux est retenu par les tissus lépromateux et y exerce *in vivo* une action directe sur le bacille de Hansen, se traduisant par les altérations microscopiques progressives (aspect granuleux, polymorphisme puis cyanophilie) qui caractérisent la dégénérescence de ce microbe.

Sur 356 malades dont il fait état dans sa première statistique et qu'il avait traités depuis plus de trois mois par le bleu, Montel compte le pourcentage suivant : 10,6 % de guérisons cliniques, 34,76 % d'améliorations notables, 45,87 % d'améliorations; 6,55 % de cas non influencés, 1,4 % d'échecs et 1,14 % de décès. Pour cet auteur, son traitement serait trois fois plus actif que les préparations chaulmoogriques, mais les récidives sont possibles.

Ces résultats n'ont pas été confirmés par tous les expérimentateurs. En particulier, Nicolas, Massia et Pétouraud n'ont constaté aucune amélioration chez deux malades traités; Milian et Garnier, chez six lépreux, ont eu des résultats assez inconstants.

Pour Montel, le traitement par le bleu doit être continué pendant au moins six mois pour qu'on puisse juger de son action.

Il serait sans danger, dépourvu de toxicité. Cependant Milian a, au cours du traitement, constaté l'apparition d'une néphrite hématurique avec légère azotémie.

Mais le traitement mixte, bleu de méthylène-chaulmoogra serait plus actif que le traitement par l'un des médicaments seul. Si l'effet du bleu est plus rapide, celui du chaulmoogra est plus durable et prévient mieux les récidives.

Pour réaliser le traitement mixte, on fait dans la même séance une injection intraveineuse de bleu de méthylène et une injection intramusculaire d'une préparation chaulmoogrique (huile de chaulmoogra ou éther de chaulmoogra).

On laisse, la série terminée, le malade au repos pendant 20 jours. Puis on recommence.

On peut également injecter d'abord du bleu de méthylène puis, pendant la période de repos, donner l'huile de chaulmoogra *per os* ou en injections.

On étudie actuellement l'action d'un complexe bleu de mé-

thylène-acide chaulmoogrique, qu'on injecte par voie veineuse. La quantité d'acide chaulmoogrique varie de 5 à 10 pour 100. On ne peut encore se prononcer sur l'activité de cette médication.

Eosine-bleu de méthylène. — DOROLLE a associé l'éosine au bleu de méthylène. La solution est injectable dans les veines. La posologie est la même que celle du bleu employé seul. La préparation a pour formule :

Eosine	1,50
Bleu de méthylène	1,50
Eau	160 cmc.

L'action est absolument comparable à celle du bleu. Cette préparation présente l'avantage de colorer à peine les lésions infiltrées.

B. — **Vaccinothérapie.**

En cultivant en milieu aspergillaire des fragments de lépromes prélevés aseptiquement, VAUDREMER obtient des cultures de germes granulaires où l'absence de microbes non spécifiques est vérifiée dès le début par des ensemencements de contrôle. Mais par la suite, se développent des formes mycéliennes, méningococciformes qui peuvent pousser sur gélose et il y a lieu de les considérer comme des formes évolutives de bacilles de HANSEN, car, en repartant de ces formes, VAUDREMER est revenu au bacille acido-résistant des lésions humaines. C'est avec ces germes, cultivés sur gélose, puis stérilisés par l'iode, que VAUDREMER a préparé un vaccin antilépreux.

Nous avons traité avec cette préparation sept malades d'une façon suffisamment longue et objective pour pouvoir proposer une appréciation sur son action thérapeutique (1).

Le vaccin, employé correctement, est inoffensif et bien toléré.

Sans action sur certaines manifestations de la maladie, il a sur d'autres manifestations une action indiscutable : Dans ces cas, l'effet du vaccin est très rapide, parfois après échec du chaulmoogra.

Cette action est, selon les cas, passagère ou durable. Le vaccin n'a pas d'action préventive sur certains accidents qu'il peut enrayer lorsqu'ils se sont produits (iritis, poussées fébriles).

L'action favorable du vaccin a été notée d'une façon indiscutable sur les poussées œdémateuses si douloureuses des mem-

(1) SÉZARY, Georges LÉVY et BOLGERT : *Bulletin de la Ste des hôp.*, 25 avril 1934, p. 1372; SÉZARY et Georges LÉVY : *Presse Médicale*, 16 novembre 1935, n° 92, p. 1817.

bres et de la face. Dans un cas d'œdème considérable du visage et des mains, accompagné de douleurs extrêmement vives, qui était apparu au cours d'un traitement par les éthers chaulmoogriques, les douleurs se sont atténuées et les œdèmes ont commencé à diminuer dès la 3e injection. A la cinquième, l'amélioration était des plus nettes. Les œdèmes et les douleurs avaient complètement disparu après un mois et demi de traitement.

Le vaccin agit également sur l'élément phlegmasique de certains infiltrats cutanés, sur les taches fauves, sur l'iritis.

L'effet sur la névrite et la griffe cubitale a paru nul ou insuffisant. De même le plus souvent, les lépromes infiltrés n'ont pas été influencés. Cependant chez deux malades, nous avons obtenu une amélioration passagère.

L'action sur la fièvre est discutable. Chez un de nos malades, une poussée fébrile est survenue en cours de traitement.

L'état général, chez six de nos lépreux, a bénéficié de la vaccinothérapie.

Il semble qu'à la longue les malades s'accoutument au vaccin et que celui-ci perde de son activité. C'est ainsi que dans un de nos cas le vaccin a rapidement enrayé deux poussées d'iritis dont la première s'était montrée réfractaire au chaulmoogra. Mais il n'a pas plus agi sur une troisième poussée.

Cette diversité d'action du vaccin de VAUDREMER ne doit pas nous surprendre. Elle s'accorde avec la doctrine émise par MM. TEISSIER, REILLY et RIVALIER sur le mode d'action des vaccins. Ces auteurs ont en effet soutenu que les vaccins dits curatifs sont désensibilisants (nous dirons plutôt allergiques) et non immunisants. Ainsi le traitement vaccinothérapique n'agit-il dans la lèpre que sur les manifestations d'origine allergique avec la rapidité des médications désensibilisantes, mais n'a pas d'action préventive sur les accidents de la maladie.

Le vaccin antilépreux n'agit-il que par choc banal? Nous savons que le choc peut enrayer des poussées évolutives de la maladie. C'est ainsi qu'agissent les arsénobenzènes, l'eau distillée, l'hyposulfite de soude, l'or, l'autohémothérapie. L'autohémothérapie (1) a chez certains malades, fait disparaître rapidement des troubles subjectifs névritiques très pénibles. Sous son influence, des lésions exulcéreuses se sont épider-

(1) SÉZARY, DÉROT et GUÉDÉ : *Bul Sté de Méd. syphil.*, n° 29, p. 1071. — SÉZARY : *Bul. Sté dermat. et syphil.*, 1930, p. 289. — SÉZARY et Mme ROUDINESCO : *Bul. soc. dermat. et syphil.*, 1931, p. 230.

misées en quelques jours, des lépromes et des placards infiltrés ont même parfois rétrocédé.

Associée aux sels d'or, l'autohémothérapie peut agir dans les lésions invétérées de la maladie.

Sous l'action de l'autohémothérapie associée aux injections intraveineuses de collobiase de chaulmoogra, Sézary et Madame Roudinesco ont vu une dyspnée laryngée disparaître rapidement au moment où l'asphyxie débutait et commandait une trachéotomie.

Les effets du traitement par le vaccin, comme ceux de tout traitement par le choc, peuvent être passagers et ils sont inconstants.

Cependant le vaccin paraît avoir une action plus complète que le choc banal; il agit plus fréquemment. La désensibilisation qu'il provoque semble donc avoir une plus grande spécificité. D'ailleurs, le vaccin ne renferme pas de substance albumineuse ou de produit chimique pouvant provoquer un choc biologique. La très petite dose d'antigène qu'il contient paraît donc agir par sa propre substance microbienne, et c'est là un argument en faveur de sa nature spécifique.

Comme l'effet du vaccin s'épuise assez rapidement, nous pensons qu'il n'est pas nécessaire de faire de longues séries d'injections. De plus, comme le vaccin n'a pas d'action préventive, il est préférable de le réserver aux accidents évolutifs qui réagissent à ce traitement.

Nous conseillons de faire une série de 12 injections à raison de deux par semaine, à doses progressives, en commençant par 1/4 de centimètre cube pour atteindre peu à peu 2 cm³.

Dans les intervalles, on fera des injections chaulmoogriques associées ou non au bleu de méthylène.

Il semble bien que le vaccin et les préparations chimiothérapiques, surtout utiles dans les manifestations non allergiques ont des indications différentes.

Ne demandons pas à la vaccinothérapie antilépreuse plus qu'elle ne peut donner. Mais sachons l'utiliser à bon escient. L'association des deux médications ne peut qu'améliorer nos moyens d'action contre une maladie qui trop souvent se montre encore rebelle à nos efforts thérapeutiques.

III. — **Traitements locaux.**

Les préparations chaulmoogriques peuvent être injectées par voie intradermique dans les lésions mêmes. Ce mode de trai-

tement a surtout été employé aux Philippines et aux îles Hawaï.

Par cette voie, on emploie de préférence des éthers éthyliques étendus d'huile d'olive à parties égales et additionnés de 4 à 5 pour 100 de créosote (COCHRANE et MAXWELL) ou de thymol (KERR). On peut aussi utiliser les savons sodiques d'acides gras.

On injecte, une fois par semaine, au maximum 5 c.c. en une séance et pas plus de 0 c.c. 1 au même point d'une lésion. On groupe les injections de telle sorte que l'élément traité soit couvert de boules d'œdème.

Les préparations chaulmoogriques sont ainsi mises au contact direct de la lésion.

Ce traitement a donné, à quelques auteurs (LARA, DEVERA, EUBANAS) des résultats favorables et s'est montré surtout efficace quand les tubercules sont assez récents. Mais les injections sont très douloureuses. C'est pourquoi il est difficile d'en conseiller l'emploi d'une manière courante.

L'huile de chaulmoogra a été appliquée sur les ulcérations sous forme d'emplâtre ou de pommade :

Huile de chaulmoogra.........	2 à 4 parties
Vaseline......................	5 —
Paraffine.....................	1 —

IV. — Traitement physiothérapique.

Les agents physiques ont été recommandés pour obtenir la résorption ou la destruction des tubercules et des taches infiltrées.

La photothérapie, la radiothérapie, la radiumthérapie, la douche filiforme ne constituent que des procédés d'exception.

Il n'en est pas de même des applications de *neige carbonique* qui donnent les résultats les plus esthétiques (voir la thèse de BRUN, Paris, 1932). WAYSON, puis PALDBROCK, ont vanté l'efficacité de ce traitement.

Les tubercules disparaissent en trois semaines quand on laisse l'acide carbonique neigeux agir pendant 15 secondes. Quand, pour éviter la formation d'une phlyctène, on ne le laisse agir que pendant 5 secondes, les tubercules se résorbent plus lentement, en 5 à 6 semaines. A leur place, subsiste un tissu mou, presque incolore, entouré d'un liséré pigmenté.

Les applications de neige carbonique agissent aussi à distance : on voit disparaître des infiltrations cutanées, des tu-

bercules plus petits en des endroits qui n'ont pas été soumis à l'application de l'acide carbonique neigeux.

Au microscope, les microbes qui, au début du traitement, avaient la forme bacillaire, ont pris l'aspect granuleux, aussi bien aux points congelés qu'aux points non congelés.

La neige carbonique, en détruisant les bacilles, mettrait en liberté des toxines qui provoqueraient une sorte d'immunisation ou de vaccination des tissus.

Durant le traitement, PALDROCK a constaté l'amélioration des œdèmes, la régression des lésions des muqueuses, qui cependant n'avaient pas été soumises aux applications de neige carbonique.

Contre l'amyotrophie, on préconisera le massage, et l'électrisation; contre les rétractions tendineuses, le massage, les bains chauds, la mécanothérapie. Contre la névrite hypertrophique et les crises douloureuses on pourra associer au traitement général la radiothérapie, la radiumthérapie, la diathermie, la haute fréquence et surtout l'ionisation iodée qui a donné à JEANSELME et BOURGUIGNON des améliorations appréciables.

***

En résumé, il n'existe toujours aucun traitement spécifique de la lèpre. L'huile de chaulmoogra et les éthers chaulmoogriques demeurent à la base du traitement. Mais nous avons dans le bleu de méthylène, dans le vaccin de VAUDREMER et dans la cryothérapie des méthodes nouvelles qui nous permettent de mieux lutter contre l'infection hansénienne.

LES TRAITEMENTS MODERNES DU PALUDISME

PAR

Ed. BENHAMOU

La thérapeutique du paludisme a fait de grands progrès dans ces dernières années, depuis la découverte de médicaments synthétiques, de l'atébrine et de la plasmochine surtout, qui sont venues prendre place à côté de la quinine, comme les arsénobenzènes et le bismuth étaient venus s'inscrire à côté du mercure dans le traitement de la syphilis.

Mais, pour bien comprendre l'importance de ces progrès, pour saisir tout l'intérêt de ces médicaments nouveaux et du traitement moderne du paludisme, il faut d'abord dresser le bilan de nos connaissances sur le paludisme, savoir qu'il n'y a pas un paludisme, mais trois paludismes, et qu'à chacun de ces paludismes s'oppose plus particulièrement l'un de ces médicaments ou de ces traitements. Nous étudierons donc :

1o *Les trois paludismes;*

2o *Les trois grands médicaments spécifiques, et quelques médicaments accessoires;*

3o *Le traitement moderne de chacun des trois paludismes;*

4o *Le traitement préventif du paludisme;*

Nous n'aurons en vue dans cet article ni le paludisme de réinoculation qui se confond le plus souvent avec le paludisme dit « chronique », ni les complications graves du paludisme aigu, mais *seulement les manifestations fébriles du paludisme de première invasion et leurs rechutes.*

Nous ne ferons pas la bibliographie, déjà considérable, de cette thérapeutique moderne du paludisme, voulant laisser à cette étude un caractère critique et essentiellement pratique; mais nous rappellerons que la Monographie publiée sur ce sujet par l'Organisation d'Hygiène de la Société des Nations (juin 1933) est déjà classique et qu'elle a contribué à mettre de l'ordre dans cette question. Nous rappellerons aussi qu'on

trouvera dans les *Bulletins de la Société de Pathologie Exotique*, dans les *Annales de la Soc. d'Hygiène et de Médecine tropicales* de Paris et dans les publications de langue anglaise (*Transactions of the Society of Tropical Medecine and Hygiene*, *Indian Journal of Medical Research*), italienne (*Malariologia*, *Archivio Italiano di Scienze Mediche coloniali*), allemande (*Archiv für Schiffs und Tropenhyggiene*) de ces dix dernières années des documents innombrables qui n'ont pas épuisé l'intérêt qui s'attache au traitement d'une des maladies les plus répandues dans le monde.

I. — **Les trois paludismes.**

Après la découverte par LAVERAN (1880) de l'hématozoaire, agent causal du paludisme, on a d'abord été uniciste : le paludisme était un, avec des aspects morphologiques différents du parasite et des manifestations cliniques variables; et la quinine, maniée suivant les préceptes de MAILLOT, en était le médicament spécifique. Peu à peu, devant l'évidence des faits cliniques et des constatations hématologiques, on est devenu trialiste; et c'est la pratique récente de la malariathérapie qui a apporté la preuve définitive de l'existence de trois paludismes, différents par leur espèce pathogène, leurs symptômes cliniques, leurs complications et leur thérapeutique. Ce sont :

1° *Le paludisme à plasmodium vivax ou fièvre tierce bénigne;*

2° *Le paludisme à plasmodium malariæ ou fièvre quarte;*

3° *Le paludisme à plasmodium præcox ou fièvre tierce maligne, ou estivo-automnale.*

Le paludisme à plasmodium vivax débute, après 12 à 14 jours d'incubation silencieuse, par le tableau d'un *embarras gastrique fébrile*, par une fièvre continue ou subcontinue de 8 à 10 jours, des nausées, des troubles digestifs. La rate est augmentée de volume, le foie est légèrement hypertrophié. Puis, surviennent des accès intermittents caractéristiques, avec leurs stades de frissons, de chaleur et de sueurs, revenant tous les 3e jours et séparés par un jour d'apyrexie. Il arrive que la fièvre prenne un caractère intermittent, quotidien ou du type tierce dès les premiers jours. L'examen du sang, sur frottis colorés au Giemsa, ou sur goutte épaisse lysée par l'eau et également colorée au Giemsa, montre des parasites asexués ou schizontes en forme d'anneaux bleus avec noyau rouge, ou de corps amiboïdes, dans les globules rouges hypertrophiés et souvent ponctués de granulations nom-

breuses (grains de Schüffner), et aussi des parasites sexués ou gamètes. Même quand les premiers accidents fébriles ont été bien traités, il arrive que des rechutes se produisent vers la 3e ou la 4e semaine. Vers le 2e ou le 3e mois, quelques accès isolés apparaissent encore; et les rechutes ne sont pas rares aux 7e et 8e mois. Au bout d'un an 1/2 à 2 ans, les accès fébriles disparaissent à peu près définitivement, tandis que s'établit la prémunition, c'est-à-dire que l'infection persiste toujours mais ne se traduit plus par des manifestations cliniques, à moins que ne surviennent de nouvelles réinoculations soit du même parasite, soit d'espèces différentes contre lesquelles la prémunition ne saurait protéger.

Le paludisme à plasmodium malariæ présente une incubation beaucoup plus longue, parfois assez retardée pour qu'on oublie la période où a pu se produire l'inoculation du parasite par l'anophèle infectant. Le début peut se faire par une fièvre continue avec embarras gastrique, mais il peut commencer d'emblée par des accès quartes caractéristiques, c'est-à-dire des accès fébriles se répétant tous les 4es jours et laissant entre eux 2 jours d'apyrexie. La rate est augmentée de volume, plus encore que dans la tierce bénigne; et l'on note une cértaine tendance aux œdèmes et à l'albuminurie. Le diagnostic hématologique de certitude repose sur la présence, dans les frottis de sang colorés au Giemsa, de parasites en forme d'écharpe, de ruban, barrant le globule rouge qui lui-même n'est pas hypertrophié et ne présente pas de grains de Schüffner. Les rechutes sont plus fréquentes, plus tenaces, que dans la tierce bénigne, même quand elles apparaissent sous forme d'accès isolés et n'ayant plus le rythme caractéristique. La prémunition est longue à s'établir et n'est souvent définitive qu'après 2 ou 3 années.

Le paludisme à plasmodium præcox est peut-être le plus difficile à reconnaître dans sa forme de première invasion. Après 10 à 12 jours d'incubation, survient une fièvre continue avec prostration, asthénie, langue sale, vomissements, troubles intestinaux et généralement sans hypertrophie apparente de la rate. Au bout d'une dizaine de jours cette fièvre d'allure typhoïdique fait place à des accès intermittents du type quotidien ou du type tierce. Le diagnostic hématologique de certitude repose sur la présence, dans les frottis de sang, colorés au Giemsa, de parasites asexués en forme de petits anneaux finement dessinés dans des globules rouges eux-mêmes petits et contenant quelques

taches dites de Maurer. Les formes sexuées ou gamètes se reconnaissent facilement à leurs formes particulières, corps en croissant, corps en banane, et assurent grandement le diagnostic. Les rechutes peuvent être précoces et se manifester, comme les premiers accès, par des complications sévères telles que l'accès pernicieux. Il est rare cependant que ces accès se reproduisent au delà de 5 à 8 mois. La prémunition elle-même semble précaire, si même elle existe, et ce caractère sépare encore la tierce maligne de la tierce bénigne et de la fièvre quarte.

II. — Les trois médicaments spécifiques et les médicaments accessoires.

Aucun médicament, ni la quinine, ni les médicaments synthétiques, ne sont spécifiques au sens absolu du mot : ils ont raison le plus souvent, et rapidement des accidents fébriles du paludisme, mais ne déterminent pas une stérilisation définitive de l'organisme. Les malades guéris peuvent encore transmettre le paludisme s'ils sont choisis comme donneurs au cours d'une transfusion; et après splénectomie ces mêmes sujets refont couramment des accès fébriles avec présence d'hématozoaires dans le sang. Cependant, l'action de ces médicaments est tellement importante sur les manifestations fébriles et sur les symptômes satellites, qu'on peut considérer comme pratiquement spécifiques, actuellement du moins, trois d'entre eux :

1° *La quinine;*

2° *L'atébrine ou quinacrine française;*

3° *La plasmochine ou præquine française.*

La quinine, alchaloïde du quinquina, découvert en 1820 par Pelletier et Caventou a fait depuis longtemps ses preuves et reste toujours le plus grand médicament du paludisme. Elle fait disparaître les formes asexuées et les formes sexuées du parasite de la tierce bénigne et du parasite de la fièvre quarte, elle fait disparaître les parasites asexués de la tierce maligne mais non les formes sexuées ou corps en banane; et l'on sait que seuls les parasites sexués sont responsables des accidents fébriles, alors que les corps sexués ou gamètes ne sont point pyrétogènes mais constituent le seul réservoir de virus capable d'infecter les moustiques anophèles transmetteurs de la maladie à l'homme. On donne la quinine sous forme de sels : chlorhydrate basique, bichlorhydrate, sulfate, bromhydrate, formiate,

gluconate; et ces sels sont employés soit par la bouche, et sous forme de cachets le plus souvent, soit par la voie intramusculaire, — la dose efficace moyenne étant chez l'adulte de 1 gr. 20 et pouvant varier de 0 gr. 50 à 2 gr. par jour. Chez l'enfant, il est classique de donner 0,10 cgr. par année d'âge, encore que l'enfant tolère facilement des doses plus élevées : d'ailleurs, les composés qu'on emploie chez lui par la bouche : l'euquinine, l'aristochine doivent être donnés à doses doubles pour être efficaces. On connaît les inconvénients de la quinine : son amertume, les bourdonnements d'oreilles et la surdité transitoire qu'elle provoque, et aussi parfois des phénomènes d'urticaire ou d'hémoglobinurie.

L'atébrine est un sel d'acridine, découvert en 1931 par Mietsch et Mauss : c'est plus exactement un dérivé de l'alcoyl-amino-alcoylamino-acridine. Connue en France sous le nom de *quinacrine*, elle est avant tout un médicament schizonticide : elle détruit surtout les formes asexuées du parasite de la tierce maligne, mais non les gamètes ou corps en croissant; elle fait disparaître aussi les parasites asexués de la tierce bénigne et de la fièvre quarte. Bien qu'elle soit soluble et qu'on puisse l'employer par la voie intramusculaire ou par la voie veineuse, elle est surtout prescrite par la bouche sous forme de comprimés de 0,10 cgr., la dose efficace moyenne étant de 30 cgr. par jour et la durée de la cure étant de 7 jours en moyenne. Chez les enfants la dose est de 1/2 comprimé à 1 comprimé jusqu'à 4 ans et de 2 comprimés de 5 à 8 ans. Les inconvénients de l'atébrine consistent surtout dans la teinte jaune qui colore parfois les téguments, sans que le foie soit responsable de ce phénomène.

La plasmochine ou præquine française est un dérivé de la quinoléine, qui a été découvert par Schullman en 1927 : c'est plus exactement la 6-méthoxy-8-diéthylamino-isopentyl-amino-quinoléine. C'est avant tout un médicament gamétocide. Alors que la quinine, que l'atébrine n'ont aucune action sur les corps en croissant de la tierce maligne, la plasmochine les fait disparaître, supprimant ainsi le réservoir de virus auxquels s'alimentent les anophèles transmetteurs. Elle n'a aucune action sur les schizontes de la tierce maligne, seuls pyrétogènes; mais par contre elle n'est pas sans action sur les schizontes de la tierce bénigne et de la quarte et s'élève alors dans ces deux paludismes au rang de médicaments schizonticides. On prescrit la præquine uniquement par la bouche, sous forme de compri-

més de 1 cgr. la dose moyenne efficace étant de 3 cgr. pour l'adulte et la cure ne devant pas dépasser en moyenne 7 jours. Chez l'enfant, la dose est de 1 cgr. au-dessous de 4 ans, et de 2 cgr. de 4 à 10 ans. La plasmochine peut provoquer des vomissements et le meilleur signe de son intolérance réside dans la cyanose, qui traduit elle-même une méthémoglobinémie et peut s'accompagner de méthémoglobinurie.

A côté de ces trois grands médicaments qui tiennent une place essentielle dans la thérapeutique moderne du paludisme, il faut réserver une part importante à d'autres médicaments qui peuvent trouver des indications précises et qui sont :

1° *La rhodoquine;*

2° *Le quiniostovarsol et le malarsan;*

3° *La quiniopræquine ou quinioplasmine;*

4° *La stovoquine;*

5° *La quinine, ou les médicaments synthétiques, associés à l'adrénaline en injections sous-cutanées.*

La rhodoquine est un corps très voisin de la præquine, une 6-méthoxy-8-diéthylaminopropyl-amino-quinoléine, et s'emploie aux mêmes doses que la præquine avec les mêmes indications. Elle a semblé faire double emploi avec la præquine et a paru un peu moins efficace : c'est la raison pour laquelle elle est moins connue et moins souvent prescrite, bien que récemment on ait voulu l'associer, en tant que médicament gamétocide, à la præquine, dans l'espoir d'atténuer les phénomènes de cyanose qui se produisent quelquefois avec la plasmochine.

Le quiniostovarsol ou oxyacétylaminophénylarsinate de quinine et *le malarsan* ou acétyl-amino-oxyphénylarsinate de quinine sont, comme leur nom l'indique, des associations de quinine et de stovarsol, c'est-à-dire de deux médicaments qui ont fait leur preuve comme médicaments schizonticides dans la tierce bénigne et dans la fièvre quarte; ils ont semblé réduire rapidement les splénomégalies qui sont l'apanage de ces deux variétés de paludisme en même temps que par l'arsenic ils ont paru avoir une action favorable sur l'état général des malades. Ils n'ont cependant pas la puissance d'action des trois médicaments principaux On les prescrit sous forme de comprimés de 0,25 cgr. et à la dose de 1 gr. par jour pendant 10 jours en moyenne.

La quiniopræquine est une association de quinine et de præquine, c'est-à-dire d'un médicament schizonticide et d'un médicament gamétocide, qu'on emploie sous forme de comprimés ou de dragées qui contiennent 30 cgr. ou 15 cgr. de sulfate

de quinine et 1 cgr. ou 1/2 cgr. de præquine. La quiniopræquine est surtout utilisée dans la prophylaxie du paludisme; mais nous verrons qu'elle trouve aussi des indications dans les formes fébriles de la fièvre quarte et de la tierce bénigne.

La stovoquine est une association de rhodoquine et de quinio-stovarsol c'est-à-dire d'un médicament gamétocide et d'un médicament schizonticide. Elle se donne sous forme de comprimés qui contiennent 1 cgr. de rhodoquine et 0,25 de quinio-stovarsol. On l'emploie également dans la prophylaxie du paludisme; mais son action peut être utile aussi dans le traitement de la tierce bénigne et de la fièvre quarte.

L'adrénaline enfin, prescrite sous forme d'injections sous-cutanées (à la dose d'un mgr. de chl. dans 1 c.c. d'eau), vingt minutes après l'injection de quinine ou la prise d'un médicament synthétique, nous a paru renforcer singulièrement l'action des médicaments schizonticides, peut-être en mettant en jeu le phénomène de splénocontraction et de chasse parasitaire dans la circulation. L'association adrénaline-quinine nous a paru réduire d'une façon souvent remarquable les splénomégalies palustres

III. — **Le traitement moderne du paludisme.**

Toutes les fois qu'on peut identifier la variété du paludisme par l'examen hématologique, le traitement gagne en précision et en efficacité. Mais il est des cas où le paludisme est sous la dépendance de deux espèces associées, de plasmodium vivax et de plasmodium malariæ, de vivax et de præcox). Il est enfin des cas où le diagnostic de paludisme est certain mais n'a pu être confirmé par un examen hématologique. Nous étudierons donc :

a) *Le traitement du paludisme à plasmodium vivax;*

b) *Le traitement du paludisme à plasmodium malariæ;*

c) *Le traitement du paludisme à plasmodium præcox;*

d) *Le traitement du paludisme à plasmodiums associés;*

e) *Le traitement du paludisme sans précision d'espèce pathogène.*

a. — **Le traitement du paludisme à plasmodium vivax.**

1° *Contre les accidents fébriles de première invasion* on peut : ou bien commencer le traitement après avoir laissé évoluer quelques accès fébriles dans le but de permettre à l'organisme

de s'entraîner lui-même à sa prémunition, ou bien instituer d'emblée le traitement spécifique schizonticide.

On s'adressera soit à la quinine, soit à l'atébrine, soit à la plasmochine, chacun de ces trois médicaments pouvant donner des succès et l'un d'eux pouvant réussir là ou l'autre a échoué ou a été mal toléré. On prescrira :

Bichlorhydrate de quinine.......	0 gr. 50
Eau distillée....................	3 cc.
pour une ampoule.	

ou

Chlorhydrate de quinine.........	0 gr. 50
Uréthane......................	0 gr. 50
Eau distillée..................	3 cc.
pour une ampoule.	

ou

Formiate de quinine............	0 gr. 50
Eau distillée..................	3 cc.
pour une ampoule.	

et l'on injectera, chaque jour, une ampoule matin et soir par la voie intramusculaire (dans la fesse) jusqu'à la chute de la température, puis une seule ampoule pendant 4 à 5 jours.

On pourra également prescrire la quinine par la bouche en cachets de bichlorhydrate de quinine, de bromhydrate ou de sulfate, mais en élevant les doses jusqu'à 1 gr. 20 ou 1 gr. 50 jusqu'à la chute de la fièvre et l'abaisse à 1 gr. les jours suivants; en donnant cette dose 6 à 7 heures avant l'accès présumé ou en la fractionnant en 2, 3 ou 4 prises dans la journée.

On peut aussi prescrire avec succès l'atébrine :

Quinacrine (atébrine)...........	0,10 cg.
pour un comprimé.	

Faire prendre 3 comprimés par jour pendant 7 jours.

On peut même se servir avec bénéfice de la plasmochine ou præquine bien que celle-ci ait la réputation d'être un médicament essentiellement gamétocide, c'est-à-dire actif contre les gamètes ou parasites sexués non générateurs d'accès fébriles. Nous avons été frappés de la fréquence des résultats favorables obtenus avec la cure de præquine. Nous prescrivions :

Præquine (plasmochine)........	0 gr. 01
pour un comprimé.	

Prendre 3 comprimés par jour pendant 7 à 8 jours.

On peut enfin avoir recours au quinio-stovarsol, au malarsan,

surtout lorsque le paludisme à plasmodium vivax s'accompagne de splénomégalie. On prescrit alors :

Quiniostovarsol ou malarsan..... 0 gr. 25
pour un comprimé.

Prendre 4 comprimés par jour pendant 10 jours.

Repos 5 jours et refaire une cure de 10 jours.

2° *Contre les rechutes fébriles*, si le taux de l'urée sanguine reste normal, il y a grand intérêt à ne commencer le traitement spécifique qu'après avoir laissé évoluer quelques accès fébriles et à prescrire soit des cures de quinine de 7 à 8 jours, soit des cures d'atébrine ou de plasmochine de même durée, mais sans prolonger, comme on le faisait autrefois, en longues séries alternées, les médicaments spécifiques et les arsenicaux. C'est la persistance de la splénomégalie, c'est le retour fréquent des accès fébriles, et aussi certains stigmates humoraux (bilirubinémie élevée, inversion du rapport sérine-globuline, persistance de la réaction de Henry) qui autorisent la répétition des cures spécifiques. Dans certains cas sévères, on pourra faire appel à l'association quinine-adrénaline, en pratiquant une injection de 1 mgr. d'adrénaline vingt minutes avant l'injection de quinine pendant huit à dix jours.

Et l'on pourra s'aider de l'arsenic sous forme de granules de Dioscoride (1 à 10 mgr. par jour), d'arrhénal (0 gr. 05 à 0 gr. 10 par jour), de cacodylate de soude (0 gr. 05 à 0 gr. 20 par jour), d'hectine (0 gr. 10 par jour); on pourra se servir du fer sous forme de protoxalate de fer (1 à 5 gr. par jour) pour remonter l'état général, pour lutter contre l'anémie. Enfin, les cures hydrominérales (Vichy, Vals, Encausse, La Bourboule, Bussang) pourront rendre des services pendant que s'établit l'immunité-tolérance ou prémunition.

b. — **Le traitement du paludisme à plasmodium malariæ.**

1° *Contre les accidents fébriles de première invasion* il faut instituer le traitement spécifique soit en donnant la quinine à doses plus élevées (1 gr. 50 à 2 gr.) et plus prolongées que dans la tierce bénigne, et en employant la voie intramusculaire plutôt que la voie digestive; soit en donnant les médicaments synthétiques et dans nos observations c'est la plasmochine ou præquine à la dose de 0 gr. 03 par jour qui nous a donné des résultats plus rapides, plus constants que l'atébrine. C'est ainsi

que chez un de nos malades atteint de fièvre quarte et ayant une anémie à 2.700.000 G. R. nous avons après 10 jours de plasmochine (præquine) obtenu les résultats suivants :

Dates	Globules rouges	Réticulocytes	Plaquettes
16-10-34	2.700.000	4,40 %	200.000
19-10-34	2.980.000	4,45 %	241.000
22-10-34	2.990.000	4,70 %	236.000
26-10-34	2.810.000	4,85 %	253.000
30-10-34	3.820.000	4,20 %	268.000
3-11-34	3.890.000	3,40 %	283.000

tandis que la température tombait dès le 3e jour pour ne plus reparaître durant deux mois.

La plasmochine et la quinine ayant ainsi une action indiscutable sur la fièvre quarte, on comprend que la quiniopræquine, à la dose de 3 comprimés par jour, puisse être employée utilement contre les accès fébriles.

Cependant l'atébrine est toujours prônée par de nombreux auteurs qui la considèrent comme un excellent schizonticide et la prescrivent à la dose de 0 gr. 30 par jour pendant 7 à 8 jours. Dans nos observations, nous avons vu la fièvre persister 5 à 6 jours après le début du traitement atébritique alors qu'avec la plasmochine (præquine) la température cédait dès le 3e jour.

2° *Contre les rechutes fébriles*, qui sont si fréquentes, si tenaces dans cette forme de paludisme, il importe de commencer le traitement spécifique après avoir laissé évoluer quelques accès, il importe de poursuivre les cures de quinine et les cures de præquine plus longtemps que dans les rechutes de tierce bénigne, de tenir compte du volume de la rate pour répéter ces cures. Quant aux cures arsenicales, on en tirera grand bénéfice en les instituant sous forme de granules de Dioscoride qu'on prescrira à doses progressives de 1 à 10 mgr., puis à doses régressives de 10 à 1 mgr. avec des intervalles de repos de 10 à 15 jours en moyenne.

Les cures climatiques et hydrominérales trouvent aussi leurs indications, les cures arsenicales étant plus indiquées lorsque l'état général est altéré, les cures bicarbonatées lorsque le foie et la rate restent hypertrophiés.

c. — Le traitement du paludisme à plasmodium præcox.

1° *Contre les accidents fébriles de première invasion* il importe aussitôt de fixer l'urgence, l'intensité, la qualité et la durée

du traitement spécifique et d'appuyer cette appréciation sur deux éléments capitaux :

a) *La mesure de l'urée sanguine;*

b) *L'abondance des formes parasitaires asexuées ou schizontes.*

Si le taux de l'urée sanguine est élevé (1 gr. et plus), si les formes parasitaires sont abondantes, il faut aussitôt commencer le traitement d'attaque par la quinine, à la dose de 1 gr. 50 à 2 gr. par jour, sous forme d'injections intramusculaires et aussi longtemps que persiste la fièvre, puis continuer à la dose de 1 gr. par jour jusqu'à ce que le chiffre d'urée devienne normal et que les parasites disparaissent.

Si le taux de l'urée sanguine est normal, il faut aussitôt commencer le traitement d'attaque par l'atébrine, et la donner par la bouche à la dose de 30 cgr. pendant 8 à 10 jours.

Il est de bonne tactique de faire suivre la cure de quinine d'une cure d'atébrine et vice versa si on a commencé le traitement par l'un ou l'autre de ces deux médicaments qui sont les meilleurs spécifiques de la fièvre tierce maligne, la plasmochine ou præquine, si efficace contre les gamètes ou croissants n'ayant aucune action sur les schizontes de plasmodium præcox seuls responsables des manifestations fébriles et des complications graves (accès pernicieux) de la tierce maligne.

Chez un de nos malades atteint de tierce maligne de première invasion, avec anémie grave, nous avons vu, sous la seule influence d'une cure de quinacrine (atébrine), de 12 jours, se produire les effets suivants :

Dates	Globules rouges	Réticulocytes	Plaquettes
4-12-34	930.000	2,40 %	71.000
6-12-34	990.000	2,25 %	91.000
8-12-34	950.000	2,15 %	99.000
10-12-34	1.060.000	2,25 %	112.000
15-12-34	1.640.000	2,15 %	148.000
18-12-34	1.690.000	2,05 %	184.000
22-12-34	1.730.000	2,15 %	221.000
27-12-34	1.950.000	2,20 %	231.000
30-12-34	2.260.000	1,95 %	204.000
3-1-35	3.010.000	1,40 %	300.000
5-1-35	3.000 000	1,70 %	337.000
9-1-35	3.230.000	1,55 %	348.000
15-4-35	4.370.000	1,75 %	369.000
13-2-35	4.930.000	1,25 %	369.000

en même temps que la température revenait à la normale dès le 3e jour et que les anneaux parasitaires disparaissaient dès le 5e jour.

2° *Contre les rechutes fébriles*, il importe d'être aussi vigilant que durant la phase de première invasion, de se baser sur le chiffre de l'urée sanguine pour régler l'intensité et la durée du traitement et de recommencer chaque fois le traitement spécifique *sans laisser évoluer les accès fébriles*, en raison des dangers plus grands que fait courir le paludisme à plasmodium præcox et aussi parce qu'on ne saurait escompter une prémunition véritablement efficace. Nombreux sont les auteurs qui donnent systématiquement de la plasmochine après la cure de quinine ou d'atébrine, pensant qu'en faisant disparaître les gamètes on diminue dans une certaine mesure la tendance aux rechutes.

Lorsque l'anémie persiste ou que l'état général a été plus particulièrement éprouvé on fait appel, suivant les indications, aux cures arsenicales et ferrugineuses ou aux cures climatiques ou hydrominérales, en se rappelant que la maladie est généralement terminée au bout de 6 à 7 mois s'il n'y a pas eu de nouvelles réinoculations.

d. — Le traitement du paludisme avec présence de plasmodiums associés.

Lorsque des examens précis permettent de mettre en cause deux variétés d'hématozoaires (vivax et malariæ, vivax et præcox) le mieux est de faire appel aux médicaments qui agissent électivement sur les deux variétés en cause. Par exemple, dans l'association vivax-malariæ nous nous sommes bien trouvés de l'emploi de la seule plasmochine (præquine) qui a fait disparaître schizontes et gamètes ainsi que les accidents fébriles; la quinine associée à la præquine ou alternant avec elle nous a également rendu de grands services. Dans l'association vivax-præcox, la quinine et l'atébrine en cures alternées nous ont donné les meilleurs résultats. Dans tous les cas, les cures de quinine peuvent et doivent être longtemps prolongées.

e. — Le traitement du paludisme sans confirmation parasitologique.

Il arrive que les examens de sang ne permettent pas la découverte du parasite bien que le diagnostic clinique de paludisme soit absolument certain et qu'il trouve une confirmation dans les examens sérologiques (réaction de Henry). Il arrive aussi qu'on ne puisse pas préciser l'espèce parasitaire. Dans tous ces cas,

il vaut mieux se servir de la quinine qui, si elle n'agit pas sur les gamètes de la tierce maligne, agit efficacement sur les schizontes des trois variétés de paludisme et l'on sait que seuls les schizontes sont responsables des manifestations fébriles, cliniques, du paludisme.

En résumé, on a voulu classer les médicaments du paludisme en schizonticides et en gamétocides, les premiers agissant sur la fièvre, les seconds agissant sur le réservoir de virus; on a voulu ranger la quinine et l'atébrine parmi les médicaments essentiellement schizonticides, la plasmochine parmi les médicaments essentiellement gamétocides. En réalité, même la plasmochine peut jouer le rôle de schizonticide surtout dans la fièvre quarte et même dans la tierce bénigne. *Et ainsi la thérapeutique moderne du paludisme a largement bénéficié de ces trois médicaments spécifiques: la quinine, l'atébrine et la plasmochine; elle a gagné en richesse, en souplesse et en précision, tandis que le dosage systématique de l'urée sanguine permettait de régler l'urgence et l'intensité de ce traitement.*

IV. — **Le traitement préventif du paludisme.**

Enfin le traitement moderne du paludisme fait maintenant partie de la médecine préventive.

Déjà, et surtout sous l'impulsion des frères Sergent, la *quinine à la dose de 20 à 40 cgr. par jour* (en dragée) avait donné d'excellents résultats comme préventif clinique. Sans doute la quinine ainsi prescrite ne met pas sûrement à l'abri de l'infection palustre, mais elle empêche les accidents fébriles, les accès pernicieux, et permet ainsi une récupération sociale importante, une récupération militaire (voir *L'armée d'Orient délivrée du paludisme* par Ed. et Et. Sergent, Masson, éd.). Si l'on doit voyager en région impaludée, à la période d'activité des anophèles, *il faut prendre, chaque jour, cette quinine préventive, puis la continuer pendant quelque temps (un mois au moins) après avoir quitté la région endémique.*

Depuis qu'on a découvert les médicaments synthétiques, on a pu tirer bénéfice aussi de l'atébrine et de la plasmochine comme médicament préventif. C'est ainsi que dans les régions à tierce maligne, *l'atébrine à la dose de 10 cgr. donnée une à deux fois par semaine* a pu être utile. La *plasmochine associée à la quinine ou quiniopræquine* et *la slovoquine ou association de rhodoquine et de quinioslovarsol* ont également été employées

comme préventifs à *la dose de 1 comprimé par jour et ont surtout permis grâce à leur action gamétocide, de détruire le réservoir de virus.*

Mais, pour le traitement préventif comme d'ailleurs pour le traitement curatif, les *médicaments synthétiques nécessitent la surveillance du médecin et c'est une des raisons pour lesquelles la quinine, « polyvalente » et sans danger reste encore le meilleur médicament de la médecine préventive.*

LE TRAITEMENT MODERNE DU KALA AZAR

PAR

RENÉ MARTIN et A. DELAUNAY

Le Kala Azar est une maladie qui, d'année en année, a tendance à s'étendre. Depuis le premier cas observé en France, en 1918, par LABBÉ, TYRGHETTA et AMEYILLE, cette affection s'est rapidement propagée à toute la côte française méditerranéenne et à Paris même, on est appelé à soigner des malades atteints de cette affection. Il ne faut plus considérer aujourd'hui que la leishmaniose viscérale est une maladie d'exception. Tous les praticiens doivent bien connaître les modalités de son traitement qui a suscité ces dernières années de nombreux travaux.

La thérapeutique stibiée, innovée en 1914, par DI CRISTIANA et CARONIA; puis répandue par CASTELLANI, ROGERS, MACKIE et BRAHMACHARI, a transformé le pronostic jadis si sombre du Kala Azar, à tel point que cette affection est aujourd'hui presque constamment curable, quand on la traite précocement et avec méthode.

Le médicament spécifique du Kala Azar est l'**antimoine**.

Les *sels minéraux*, dérivés de l'antimoine trivalent, furent les premiers utilisés, et les médecins italiens les emploient aujourd'hui encore. Ils se servent surtout d'une solution aqueuse à 2 pour 100 de *tartre stibié* (tartrate double d'antimoine et de potassium).

Il est préférable de l'injecter par voie intraveineuse. On commence par 2 c.c., pour atteindre progressivement 6, 8 et même 10 c.c. On fait une injection tous les deux ou trois jours et le traitement peut en comporter 6 à 20 (D'ŒLSNITZ).

Les injections intramusculaires de ce sel sont possibles, si on utilise la solution de CASTELLANI :

Tartre stibié....	1 gr.
Glycérine............. ..	30 —
Solution phéniquée à 2 %..	40 —

Malheureusement, elles sont douloureuses et peuvent causer des abcès.

On peut se servir également de l'*émétique de soude* (tartrate double d'antimoine et de sodium), produit spécialisé sous le nom de *stibyal*, mais il faut injecter ce produit strictement dans les veines.

Chez l'enfant, il est prudent de se contenter d'un demi-centigramme par kilogramme corporel. On peut faire 20, 30, 50 injections même, à raison d'une injection tous les 2 jours (D'ŒLSNITZ).

En France, on préfère les *combinaisons organiques* d'antimoine pentavalent, qui sont moins toxiques, plus faciles à manier, et plus efficaces.

Il y a quelques années encore, on utilisait le *stibényl* (acétyl-p-amino-phényl-stibilinate de sodium). On injectait d'abord des doses de 3 à 5 cgr., que l'on augmentait progressivement jusqu'à 15 ou 20 cgr., selon l'âge de l'enfant, en faisant une injection tous les 2 ou 3 jours. On pouvait atteindre chez l'adulte 0 gr. 30.

La solution à 1 ou 2 pour 100 de ce produit, pouvait être injectée dans les muscles, ce qui était parfois un grand avantage.

Aujourd'hui, le traitement du Kala-Azar, dans notre pays, comporte presque uniquement l'utilisation de trois composés stibiés : le néostibosane, l'uréastibamine et l'anthiomaline.

a) Le **néostibosane** (p-amino-phényl-stibinate de diéthylamine) est un composé stable, contenant 42 pour 100 d'antimoine, et qui fut utilisé d'abord aux Indes par NAPIER. C'est une poudre gris-jaune, dont il faut préparer les solutions extemporanément, et qui se dissout à froid dans de l'eau distillée.

On se sert surtout de la solution à 25 pour 100.

b) L'**uréastibamine** (dérivé uréique de l'acide para-amino-phényl stibinique) fut découvert en 1920 et expérimenté pour la première fois par BRAHMACHARI. C'est une mixture, plutôt qu'un produit chimique bien défini, très stable à l'état de poudre gris-rosée, mais dont les solutions s'altèrent rapidement.

On emploie généralement une solution aqueuse fraîche d'une concentration de 5 à 10 pour 100.

Introduit en France, par J. TROISIER en 1925, l'uréatibamine, aujourd'hui, tend à prendre le pas sur tous les composés stibiés. Il est malheureusement parfois assez difficile de s'en procurer.

c) L'**anthiomaline** ou 110 L (Stibio-thiomalate de lithium) se trouve dans le commerce en ampoules de 1 à 2 c.c. titrés à 6 pour 100, d'une solution stable.

Surtout utilisé dans le traitement de la maladie de Nicolas Favre, son action sur les leishmanioses est mal connue, et son expérimentation, sur ce point, n'est pas encore terminée.

Les sels d'antimoine, selon l'expression de JEMMA, forment le traitement spécifique du Kala-Azar. L'action plus efficace des composés pentavalents semble nettement due à leur teneur plus importante en *antimoine*. A. CORONE et D'ŒLSNITZ ont recherché s'il ne s'ajoutait pas à cette action des phénomènes de *choc* : leurs résultats ne furent pas concluants.

Chez les sujets sains, les produits stibiés s'éliminent rapidement, comme l'ont montré J. RENAULT, TERRIAL et BOURNIGAULT ; mais chez ceux dont les organes sont lésés, cette élimination est beaucoup plus lente, et se fait, non plus en 24 heures, mais en 3 ou 4 jours (MALARDI). Remarque du plus haut intérêt, car les composés antimoniaux — et surtout les composés minéraux — semble-t-il, sont toxiques, et leur accumulation dans l'organisme, peut causer des accidents graves.

Aussi, est-il nécessaire de bien connaître *la voie d'introduction élective* de ces divers produits, et leur posologie, et de surveiller avec soin, pendant toute la durée du traitement, la courbe thermique et l'état des reins.

Onctions cutanées, voie buccale et voie rectale ne sont presque jamais employées, et le médecin doit choisir entre la voie intraveineuse et la voie intramusculaire, les composés organiques d'antimoine ayant en effet l'avantage de pouvoir être injectés dans les muscles. Il faut cependant se souvenir que leur action est dans ce dernier cas très diminuée, et qu'il est préférable de toujours suivre le conseil de J. RENAULT et P.-P. LÉVY : « Chez l'enfant, surtout chez le jeune sujet, et encore plus chez le nourrisson — (on sait que chez celui-ci, le Kala-Azar, est en général très grave) — l'essentiel du traitement ne réside pas dans la constitution chimique du sel que l'on aura à choisir, mais dans son mode d'introduction dans l'organisme, et la *voie intraveineuse* est de beaucoup la meilleure ».

Les injections intraveineuses peuvent être difficiles chez l'enfant et à plus forte raison chez le nourrisson ; mais, en général, les cris de celui-ci, qui font gonfler les veines jugulaires externes, facilitent beaucoup cette voie d'introduction.

On pourrait schématiser tout le traitement du Kala-Azar dans cette formule : antimoine et injections intraveineuses.

Les injections de **néostibosane**, qui reste le produit le plus employé, se feront donc dans les veines. D'ailleurs, les injec-

tions intramusculaires théoriquement possibles, ne sont pas sans danger, car, trop souvent, elles déterminent, dans la fesse, des abcès. De plus, elles rendent le traitement long et pénible et permettent, plus aisément, une accumulation médicamenteuse.

Chez le nourrisson, P. GIRAUD et HAÏM recommandent les doses suivantes : 5 cgr. pour les premières piqûres, 10 cgr. pour les autres.

Pour les enfants, de 2 à 12 ans, on peut aller jusqu'à 15 ou 20 cgr.

Chez l'adulte, on peut commencer à des doses de 20 cgr. pour atteindre 40 ou 50 cgr.

GIRAUD et D'ŒLSNITZ ont deux manières différentes d'établir le traitement.

GIRAUD recommande de faire 3 injections par semaine, 8 injections par série, et 3 séries au moins, avec, entre elles, au minimum, une semaine d'intervalle. Chaque série, même, peut comporter 12 injections, si des phénomènes d'intoxication ne se produisent pas (fièvre élevée, phénomènes pulmonaires, syndrome hémorragique). Si ces accidents sont notés, il faut suspendre la thérapeutique stibiée pendant 3 semaines et recourir pendant ce temps, à la médication adjuvante.

D'ŒLSNITZ, au contraire, insiste surtout sur la continuité du traitement. On injecte le néostibosane jusqu'à l'apparition des premiers signes de guérison. Le nombre des injections nécessaires, ne peut être exactement fixé, car les sensibilités individuelles varient beaucoup. Parfois, 8 injections suffisent, parfois 12 sont insuffisantes (cas cités par D'ŒLSNITZ).

C'est cette dernière technique que nous avons toujours employée, car nous redoutons avec la première de voir survenir la stibiorésistance. La méthode D'ŒLSNITZ certes, peut faciliter l'intoxication médicamenteuse, mais cette éventualité n'est pas à craindre si on suit avec soin son malade. Il est possible, chez un individu sain, d'augmenter sans risque les doses; il faut se montrer par contre excessivement prudent, chez le malade dont les organes ne sont plus intacts.

Pour GIRAUD, le néostibosane employé seul, donne 82 pour 100 de guérison. Pour d'autres auteurs (P.-P. LÉVY, BENHAMOU, René BERNARD, MERKLEN, René MARTIN), les résultats ne seraient pas toujours aussi satisfaisants.

La voie intraveineuse, seule, est réservée à **l'uréastibamine**. C'est un produit qui détermine, dans le tissu cellulaire sous-cutané, des escarres; il faut donc être extrêmement prudent,

quand on l'injecte dans la jugulaire du nourrisson, qui peut remuer et occasionner ainsi une fausse route.

Brahmachari indique cette posologie :

Pour *les nourrissons*, de 1 à 3 ou 5 cgr.;

Pour *les enfants* de 5 ans, de 2 à 10 cgr.;

Pour *les adultes*, de 5 à 20 cgr.

Pour cet auteur, 2 gr. 60 du médicament et 12 injections permettraient d'obtenir une guérison complète. Ce n'est pas là une règle fixe, et le nombre des injections nécessaires, n'est évidemment, plus le même dans un cas grave ou bénin, récent ou ancien, aigu ou chronique.

Là encore, Giraud recommande une méthode de traitement discontinu. Il ne faut pas faire plus de 12 ou 15 injections par série (sinon, peuvent apparaître des signes d'intoxication) mais il est nécessaire de prescrire trois séries de piqûres.

De son côté, d'Œlsnitz insiste sur l'utilité des thérapeutiques stibiées énergiques d'emblée, continues, suffisamment prolongées.

Les résultats donnés par l'uréastibamine sont excellents. Ce produit est efficace là où d'autres dérivés antimoniaux ont échoué (exemple : observations de d'Œlsnitz, Galavielle et Reybaud, de E. Lesné, Cl. Launay et G. Loisel, etc.) et c'est sans doute le sel d'antimoine qui donne le moins d'accidents toxiques.

c) L'**anthiomaline** a été encore peu expérimentée. La posologie recommandée par les fabricants est la suivante :

Chez l'adulte, essayer des doses croissantes de 1/2, 1, 1 1/2, 2 c.c., par voie intramusculaire. Faire 3 injections par semaine, et une série de 15 à 20 injections.

Chez l'enfant, être prudent, surveiller de très près la tolérance, et ne pas dépasser 1 c.c.

D'après René Bénard, Poumailloux et J. Brincourt, les injections intraveineuses d'anthiomaline seraient bien supportées. Entre les mains de Rathery, Derot et Conte, ce médicament aurait donné un succès incontestable.

*
**

Comment peut-on diriger un traitement pratique du Kala-Azar?

Dans un cas récent et non traité de leishmaniose viscérale, il est indiqué de recourir d'emblée aux composés les plus actifs :

uréastibamine ou, si l'on ne peut s'en procurer, néostibosane.

Il faut tenter toujours la voie intraveineuse. Si celle-ci est impossible chez le nourrisson, on utilisera les injections intramusculaires de néostibosane ou d'anthiomaline.

Il faut frapper vite et fort dans les cas récents et aigus.

Les cas anciens et surtout compliqués, doivent être traités avec prudence. Commencer par des doses faibles et injectées à long intervalle.

***

Il est impossible d'assigner à la guérison une date fixe, car la rapidité du résultat varie avec le sel utilisé (l'uréastibamine paraissant le plus efficace) et dépend des sensibilités individuelles. D'ailleurs, nous le verrons plus loin, il n'est pas toujours possible d'affirmer la guérison.

Mais, ces réserves une fois faites, il faut insister sur l'action remarquable du traitement par l'antimoine.

Dès les premières injections, la *fièvre* tombe. Avec l'uréastibamine, Brahmachari a observé que la fièvre cédait après la première injection dans la moitié des cas, après la seconde dans un quart des cas, après la troisième dans le dernier quart des cas (cité par d'Œlsnitz).

Parfois, cependant, il arrive que des poussées thermiques accompagnent le début du traitement. Le malade, alors, semble plus fatigué, l'hépato-splénomégalie augmente. C'est la *phase négative* » du traitement sur laquelle a bien insisté Giraud.

Il ne faut pas perdre courage, car ces signes de réactivation apparente sont passagers, et l'apyrexie apparaît rapidement, en même temps que l'état général s'améliore et que le *poids* du malade augmente.

L'appétit renaît, et le sommeil devient possible. Dans les cas récents et énergiquement traités, le *foie* et surtout la *rate* diminuent de volume. Dans les cas anciens, cette régression est beaucoup plus lente, et demande des mois.

L'aspect « blanc de porcelaine » des téguments de l'enfant devient moins net.

Cette visible transformation ne concorde d'ailleurs pas toujours avec une *formule sanguine* meilleure. Leucopénie et hypogranulocytose subsistent longtemps et ce n'est que peu à peu que l'hématimètre indique l'augmentation des globules rouges.

D'Œlsnitz a appelé « *pléthore paradoxale* » cette discordance

entre la bonne mine du malade, et les modifications pathologiques persistantes du sang. Pour bien suivre l'action de la thérapeutique, il est indispensable de faire de fréquentes numérations globulaires et d'établir souvent la formule leucocytaire.

Benhamou et P. Giraud, recommandent de surveiller au cours du traitement, les *modifications sériques*, qui théoriquement sont à la période d'état de la maladie, les suivantes : augmentation des protéines totales, tendance à la baisse de la sérine, augmentation accusée des globulines et souvent inversion du rapport sérine globuline.

Selon eux, ces modifications s'atténuent et peuvent même disparaître, si le traitement est efficace; une protidémie redevenue normale leur semble signifier que le malade est guéri. Nous ne saurions entièrement souscrire à cette façon de voir car un an après la guérison complète d'un de nos malades, nous avons pu constater encore de grandes modifications des protides sériques.

Quelle est la valeur des *réactions de floculation*, comme test de guérison?

P. Giraud estime que « leur étude méthodique au cours de l'évolution du Kala-Azar est un guide précieux pour le clinicien qui doit régler la cure difficile de cette affection ».

On ne peut compter sur la *réaction à l'uréastibamine* de Chopra et Gupta, dont les résultats peu sensibles sont peu sûrs. Plus intéressants sont les renseignements très précis que donne la réaction au *peptonate de fer* d'Auricchio et de Chieffi et qui permettent de constater avec beaucoup de précision les progrès de l'amélioration. C'est une méthode excellente, très active, et dont on a intérêt à se servir souvent.

Quand le traitement stibié agit efficacement, la *formol-leuco-gel réaction* ou réaction de Gaté, se négative, plus tôt que les autres réactions. « La simplicité de sa technique, la facilité de son interprétation, sa constance et sa spécificité, la mettent au premier plan des réactions sérologiques de la leishmaniose interne » (P. Giraud).

En résumé, le médecin peut se baser pour contrôler les résultats de sa thérapeutique sur : la chute thermique, la disparition de la pâleur, l'augmentation de poids du malade, la réapparition de l'appétit et du sommeil, l'amélioration de la formule sanguine, la tendance à régresser de l'hépatosplénomégalie. Quant aux réactions de floculation il faut se souvenir qu'elles ne deviennent négatives, qu'après la guérison réelle.

« C'est surtout la tendance régulière et ininterrompue vers l'état normal qui permet d'affirmer la guérison et de suspendre le traitement. Cette décision est chose délicate et échappe à toute règle précise » (D'ŒLSNITZ).

P. GIRAUD pense un peu différemment, et ne suspend les injections qu'après une guérison clinique et hématologique complète, voulant ainsi éviter une rechute toujours grave, s'accompagnant souvent de stibiorésistance.

*
**

Autrefois, le Kala-Azar surtout dans sa forme infantile était presque fatalement mortel.

De nos jours, le traitement stibié permet d'obtenir dans 70 à 80 pour 100 des cas, une guérison totale.

Cette statistique, dans nos pays, est un peu moins bonne que celle rapportée par NAPIER aux Indes anglaises et qui atteint 95 pour 100.

Cette différence peut sans doute être expliquée par ce fait qu'en France, on méconnaît les premiers signes de l'affection, et qu'on ne commence le traitement qu'à la période d'état de la maladie.

Il faut donc instruire le corps médical et dans un avenir prochain, on peut espérer que la maladie étant reconnue précocement, presque tous les cas de Kala-Azar guériront.

L'antimoine a donc transformé le pronostic du Kala-Azar. Avec les progrès de la chimiothérapie, depuis qu'on sait mieux manier ces produits et qu'on connaît bien leur posologie, les accidents d'intolérance et de stibiorésistance sont devenus des plus rares. Il faut pourtant bien les connaître pour les dépister dès leur apparition.

L'**intolérance** au traitement stibié peut être absolue ou partielle; elle peut se manifester dès le début ou en cours de traitement; elle se voit surtout avec les sels minéraux.

Ces accidents d'intolérance sont, pour J. DECOURT et Ch. ARIES, en rapport avec une floculation des albumines sanguines, analogue à celle qui se produit *in vitro*, lorsqu'on met en contact le composé stibié et le sérum du malade; pour les prévenir, il leur semble logique d'injecter en même temps que l'antimoine, de l'hyposulfite de magnésium.

Dans certains cas, cette stibio-intolérance apparaît dès les premières injections.

« Dès que l'enfant a reçu dans les veines la première injection qu'on ne peut pas toujours, par suite de son indocilité, pousser aussi lentement qu'on le voudrait, il reste un peu étonné, immobile, pâle. Quelques instants plus tard, un vomissement survient, puis la face rougit. Une toux quinteuse apparaît avec ou sans dyspnée. Ces signes sont fréquemment observés. Il ne faut pas s'en effrayer, mais si la toux est persistante et rebelle, la congestion de la face et des conjonctives excessive et durable, il vaut mieux diminuer les doses, ce qui ne signifie pas qu'il faille aussi espacer leur administration » (J. Renault et P.-P. Lévy).

Souvent, la *température* s'élève, des *troubles digestifs* apparaissent (anorexie, malaise abdominal, diarrhée quelquefois dysentériforme).

Les *troubles respiratoires* surtout sont fréquents (toux quinteuse, spasme de la glotte); il faut insister particulièrement sur les bronchites, pneumonies, broncho-pneumonies. Ces manifestations pulmonaires peuvent être une conséquence du Kala-Azar qui sensibilise ces sujets à toutes les infections, mais Brahmachari et P. Giraud estiment que dans certains cas, le traitement stibié en est incontestablement responsable. Il faut donc éviter tout refroidissement et toutes causes d'inflammation du poumon pendant la mise en œuvre de la thérapeutique.

Des *troubles circulatoires, rénaux, sanguins*, ont été signalés (dépression cardiaque, affaiblissement du pouls, oligurie, accentuation de l'anémie).

De même, on a noté à plusieurs reprises de petits signes d'*insuffisance hépatique:* coloration subictérique des sclérotiques, pigments biliaires, et urobiline dans les urines — augmentation du taux de la bilirubine du sang (Matera Guerricchio).

Selon d'Œlsnitz, cette insuffisance hépatique pourrait être expliquée par des lésions d'hépatite leishmanienne qui seraient curables. On connaît d'ailleurs bien l'existence d'une néphrite leishmanienne qui cède à l'antimoine.

On trouve aussi des *réactions tégumentaires:* « dermal laishmanoïd » de Brahmachari (pemphigus notamment). Elles peuvent apparaître au cours du traitement par l'uréastibamine, et il est préférable alors de suspendre la thérapeutique.

L'uréastibamine, pour d'Œlsnitz, les sels minéraux pour Brahmachari, seraient également la cause de certaines *douleurs rhumatoïdes* qui disparaissent en effet si on arrête les injections.

Enfin, signalant un cas d'*agranulocytose aiguë*, au cours de

l'évolution du Kala-Azar, S. ZIA et FORKNER conseillent d'interrompre la médication stibiée qui, pour eux, ne serait pas étrangère à l'apparition de cette complication.

Tous ces incidents se voient surtout dans les cas sévères, dans les formes de la maladie diagnostiquées tardivement, au cours d'un traitement trop intense ou trop prolongé. L'attention du médecin doit être attirée tout particulièrement sur ces points.

Ces incidents, d'ailleurs, sont rares et on ne doit jamais délaisser le traitement par l'antimoine, par crainte de les voir survenir. S'ils apparaissent, il faut diminuer les doses, et à la rigueur, changer de produit stibié.

Malgré une thérapeutique convenablement appliquée, il arrive parfois que l'on ne note, dans l'évolution du Kala-Azar aucune amélioration. Le médicament ne semble pas agir. C'est la **stibiorésistance**. Cette *stibiorésistance* (JEMMA) peut être observée d'emblée; elle est alors primitive. Bien plus souvent elle est *secondaire* et est due à une faute thérapeutique, traitement mal réglé, doses trop faibles ou faites à intervalles irréguliers ou trop éloignés. Elle est moins fréquente avec les sels organiques qu'avec les sels minéraux; par conséquent, là où le stibyal par exemple aura échoué, il est logique d'essayer l'uréastibamine. D'ailleurs, par réciprocité, les sels minéraux, ont pu remplacer avec succès, des combinaisons organiques qui semblaient inefficaces.

Enfin, dernière éventualité, lorsque surviennent les manifestations terminales de la maladie : purpura, hémorragies, œdèmes, insuffisance hépatorénale marquée, il est préférable de *cesser les injections stibiées*. Pourtant, même dans ces cas à peu près désespérés, BRAHMACHARI a noté l'influence bienfaisante des petites doses d'antimoine administrées avec prudence.

***

Le traitement par l'antimoine étant seul spécifique du Kala-Azar (JEMMA) il est facile de comprendre que toutes les thérapeutiques autres que l'on voudra tenter, auront une action beaucoup moins heureuse.

Pourtant, dans certaines circonstances, les médecins doivent obligatoirement recourir à ces **médications adjuvantes,** par exemple, quand l'antimoine apparaît inactif, intoléré ou même insuffisant. Par ailleurs, si l'on adopte le type de traitement pré-

conisé par GIRAUD, il peut être utile, entre 2 séries, d'utiliser l'une quelconque de ces thérapeutiques secondaires.

Les procédés leucocytogènes : nucléinates vaccins, abcès de fixation n'ont pas donné de résultats appréciables; pourtant, à deux reprises, CHANDON d'abord et DHAUTEVILLE ont constaté l'action nette d'un abcès de fixation.

Dans des formes très stibiorésistantes, BRAHMACHARI a eu recours aux sels de bismuth.

P. GIRAUD est partisan des *transfusions* répétées, qui semblent faciliter l'action de l'antimoine. Selon lui également dans les cas résistants à la thérapeutique stibiée, la *radiothérapie* de la rate est souvent très utile et permet un nouveau mordançage de sels d'antimoine.

Quelques séances de *rayons ultra-violets* peuvent stimuler l'état général. *L'extrait de foie de veau*, le *protoxalate de fer*, *l'extrait de moelle osseuse*, *l'extrait de rate*, ne sont pas sans intérêt pour lutter contre l'anémie.

Enfin, il faut toujours placer ces malades affaiblis dans les meilleures conditions d'hygiène possibles. Il est prudent, dès le début du traitement, de tout mettre en œuvre, pour éviter les complications pulmonaires que celui-ci semble favoriser.

Le régime doit être particulièrement surveillé.

A côté de ces méthodes médicales, SMITH, ALVAREZ et SALAZA DE SOUZA ont eu l'idée d'instituer un traitement chirurgical par *splénectomie*.

Cette intervention, toujours grave, est à première vue illogique, puisque les agents pathogènes ne se trouvent pas uniquement dans la rate, mais se rencontrent aussi, dans la moelle osseuse, les ganglions, le foie, et aussi, parfois dans le sang.

Cependant, dans un cas de stibiorésistance absolu, où l'anémie était extrême (moins d'un million de globules rouges) nous avons en désespoir de cause tenté cette opération et avons obtenu une véritable résurrection. Fait intéressant, la splénectomie a fait céder la stibiorésistance. A la suite de cette observation, que l'un de nous a rapportée avec CHORINE et ROUESSÉ, nous nous sommes crus autorisés à écrire que dans les cas de stibiorésistance absolus, ce qui est heureusement exceptionnel, la splénectomie doit être tentée et peut avoir une influence très heureuse sur l'évolution de la maladie.

La multitude de tous ces traitements adjuvants montre bien qu'à eux seuls, ils sont incapables de guérir complètement l'affection qu'ils prétendent soigner. Leur efficacité peu marquée,

fait apparaître, plus grande encore l'action de l'antimoine, qui reste par excellence, le médicament spécifique et incomparable.

*
**

L'incertitude où nous nous trouvons aujourd'hui sur le mode de propagation de cette affection, rend toute **prophylaxie** assez précaire. Pourtant il faut instruire le public des dangers d'une cohabitation trop étroite avec les chiens, procéder à la destruction des chiens errants, et tâcher de détruire les parasites cutanés communs à l'homme et au chien.

Il faut surtout instruire le corps médical; il ne faut plus qu'il considère le Kala-Azar comme une maladie exotique d'exception.

C'est une maladie en voie d'extension à laquelle il faut toujours songer. Dès qu'un malade présente de la fièvre avec splénomégalie s'accompagnant d'anémie aplastique avec leucopénie et mononucléose il faut songer au Kala-Azar, faire les recherches parasitologiques qui bien souvent viendront confirmer le diagnostic. En agissant ainsi, le diagnostic sera fait précocement et le traitement stibié aussitôt institué exercera à coup sûr son action curative.

CHRONIQUE DE L'ÉTRANGER

TRAITEMENT ET PROPHYLAXIE DU KALA-AZAR

PAR

le Professeur MARTIN MAYER
de Hambourg,
Ancien Chef de Laboratoire à l'Institut des Maladies tropicales.

Traitement.

Le kala-azar a été pendant longtemps rebelle à toute thérapeutique. Quand nous-même l'étudiâmes aux Indes en 1906, la mortalité atteignait 100 %.

Depuis qu'on a mis en évidence les propriétés de l'antimoine, dont l'action est à la fois la plus étendue et la plus spécifique, cette terrible maladie est devenue une des plus curables parmi les leishmanioses.

C'est en 1907 que PLIMMER et THOMAS, au cours de recherches expérimentales, découvrirent l'efficacité des sels d'antimoine contre les trypanosomes, surtout celle des tartres stibiés (tartrate double d'antimoine et de potassium, émétique de potasse).

A cause de la parenté des germes, VIANNA et MACHADO, en 1913, au Brésil, les appliquent au traitement de la leishmaniose cutanée avec un succès presque miraculeux.

En 1915, DI CRISTINA et CARONIA introduisent la méthode nouvelle dans la thérapeutique du kala-azar, et partout sa valeur curative se trouve démontrée.

On appliqua d'abord le tartre stibié sous forme d'émétique de potasse ou d'émétique de soude, ce dernier innové par ROGERS, et employé en France sous le nom de Stibyal en solution à 2 %.

Aujourd'hui encore ces médicaments sont utilisés, si l'on n'a pas à sa disposition de préparations organiques plus modernes.

Nous-même, avec cette méthode, avons pu sauver des moribonds.

Si l'on veut s'adresser à cette combinaison d'antimoine trivalent, nous recommandons de choisir le tartre stibié à 1 % et non la solution à 2 %. La voie *intraveineuse* est la seule utilisable, à l'exclusion des voies intramusculaire ou sous-cutanée en raison de l'irritation locale. Il faut employer des solutions très fraîchement préparées, en se servant d'eau stérilisée et distillée, puis stérilisée une seconde fois par un court chauffage au bain-marie ou bain de vapeur. Ces solutions doivent être conservées à l'abri de la lumière et de la chaleur et pendant une durée n'excédant pas quinze jours.

Pour cette raison, nous déconseillons l'emploi d'ampoules toutes préparées.

En ce qui concerne la posologie, nous recommandons, chez les adultes résistants, de ne pas dépasser la dose de 0 gr. 08 à 0 gr. 10 (soit 8 à 10 c.c. de la solution à 1 %). Pour éprouver la tolérance on donne le premier jour 5 c.c. (0 gr. 05), le lendemain 6 à 8 c.c.; si le malade le supporte bien, le 3e jour 10 c.c. (0 gr. 10). Nous déconseillons de commencer par de petites doses de 3 c.c., que l'on augmente chaque jour de 1 c.c. On préparerait ainsi une sorte d'immunisation à l'égard de l'antimoine.

Chez l'enfant, on varie la dose selon l'âge, le poids et l'état général. D'Œlsnitz déconseille de dépasser 0 gr. 005 par kg. du poids corporel (chez un enfant de 5 kg., la dose maximum serait ainsi de 2 c.c. 5 de la solution à 1 %). Après les 3 premières piqûres, on interrompt pendant 1 ou 2 jours suivant l'effet produit de façon à atteindre dans un délai de 3 semaines, un total de 12 injections.

Après un arrêt de quinze jours, on refait une série de 12 piqûres. Ce traitement alterné d'injections et de périodes de repos est répété plusieurs fois selon la gravité du cas et le résultat obtenu. Certains auteurs ont préconisé des doses plus élevées, mais nous déconseillons pour notre part de dépasser 0 gr. 10 par jour.

On contrôle les effets du traitement par la courbe fébrile et la formule sanguine. Habituellement, la fièvre tombe après 3, 6 ou 8 injections. Le nombre des leucocytes augmente souvent après une semaine de traitement. A une période avancée de la cure

on peut également s'adresser au contrôle parasitologique avec des ponctions de la rate, du foie et de la moelle osseuse.

Les injections ne doivent pas être pratiquées immédiatement après les repas. A notre avis, le moment le plus favorable est une heure avant le déjeuner. Après l'injection le malade restera couché pendant quelques heures.

Les réactions secondaires qui apparaissent immédiatement après l'injection de tartre stibié sont sans gravité. Quelques minutes après la piqûre, le malade ressent un goût de métal, accompagné de légères nausées, une envie de vomir et parfois une quinte de toux pendant quelques minutes (la prise d'une petite quantité d'eau supprime ces inconvénients). Il vaut mieux diminuer les doses si ces symptômes se répètent.

Après plusieurs injections, on constate parfois, 6 à 8 heures après la piqûre, l'apparition de douleurs musculaires, caractérisées par une sensation de constriction thoracique à l'inspiration, de tension lors des mouvements des bras et des épaules, il existe également des douleurs dans les cuisses. Plus tard, peuvent apparaître de légers spasmes des muscles masticateurs ou des muscles lombaires.

Si le traitement est très prolongé, ces inconvénients peuvent s'accentuer et être accompagnés d'une grande nervosité et de signes neurasthéniques. Les intoxications plus graves, qui, à peu d'exceptions d'intolérance près, peuvent être évitées avec des précautions suffisantes, consistent en troubles respiratoires sévères avec accidents pneumoniques, fièvre, défaillance cardiaque, oligurie et atteinte hépatique.

Nous voulons expressément insister sur ce fait — résultat de notre expérience personnelle — que les inconvénients comme la toux, les nausées, la nervosité, au cours du traitement du kala-azar et de la maladie du sommeil, s'observent plus souvent quand on a fait usage de solutions anciennes, qui ont pris une teinte jaunâtre.

En cherchant à perfectionner la préparation des médicaments à base d'antimoine, on a été amené à l'utilisation de *carbures d'antimoine* (combinaisons d'antimoine et de benzène). Hans Schmidt (Heyden) en a préparé un certain nombre, parmi lesquels des combinaisons d'antimoine pentavalent se sont montrées les plus efficaces dans le traitement du kala-azar.

Le ***stybényl*** (= para acétyl-amino-phényl stibiate de soude), première en date de ces préparations, avait l'avantage de pouvoir être conservé en ampoules stérilisées, et d'être sans inconvé-

nient injectable par voie intramusculaire. Pour cette dernière raison, il a été utilisé dans le traitement au kala-azar de l'enfant.

Si elle est possible, l'injection intraveineuse est cependant préférable. Les doses, chez l'adulte, sont au début de 0 gr 05 à 0 gr. 10 pour atteindre 0 gr. 40. Chez l'enfant de moins de 2 ans on pourra tous les deux ou trois jours, injecter 0 gr. 03 à 0 gr. 10. Après deux ans, commencer par 0 gr. 05 en augmentant jusqu'à 0 gr. 12 (en moyenne 0 gr. 01 par kg. de poids corporel). Quinze à vingt injections sont nécessaires pour une cure, certains cas en requièrent davantage.

Le *stibosan* et surtout le *néo-stibosan* (H. Schmidt) (= para-amino-phényl-stibiate de diéthylamine), qu'on utilise aujourd'hui presque exclusivement, représentent un progrès certain, Ils ont l'avantage d'être à peine toxiques, et parfaitement tolérés par voie intramusculaire.

A notre avis, qui est celui d'un grand nombre d'autres auteurs; il est préférable aussi d'utiliser le néostibosan par voie intraveineuse. Chez le nourrisson, on injectera dans la veine jugulaire. Chez les enfants très cachectiques, nous avons observé parfois de petites nécroses après injection intramusculaire de néo-stibosan. Ces nécroses guérissent vite.

Avec le néo-stibosan, le traitement quotidien tel que Napier l'a appliqué aux Indes et avec lequel il a obtenu des guérisons en huit jours, n'est, dans la règle, pas nécessaire. Même avec ce produit, il est préférable de ménager des jours de repos et de pratiquer l'injection tous les 3 jours, ou même, dans les cas de sensibilité plus grande, tous les 4 à 5 jours seulement. Chez les enfants très cachectiques, il faut beaucoup de précaution en commençant la cure.

Le néostibosan est utilisé en solution aqueuse à 5 % que l'on prépare soi-même dans des ampoules sèches avec de l'eau stérilisée et distillée. Chez l'adulte, il est bon de commencer par 4 c.c. (= 0 gr. 20) et de donner par la suite des doses régulières de 6 c.c. (= 0 gr. 30) à 9 c.c. (0 gr. 45), pour arriver à une quantité globale de 2 gr. 25 à 3 gr. Chez l'enfant on administre d'abord 1 c.c. (0 gr. 05), ensuite 2 c.c. et plus tard des doses de 4 à 5 c.c. (0 gr. 20 à 0 gr. 25).

Nous avons constaté en Grèce que l'on donne sans inconvénient des doses un peu plus élevées, par exemple jusqu'à 0 gr. 30 chez l'enfant.

Comme nous l'avons dit plus haut, la durée de la cure dépend

de la tolérance et des résultats obtenus. Le traitement dure en tout cas moins longtemps avec le néo-stibosan qu'avec le tartre stibié. On recommande en général deux ou trois séries de 8 à 10 injections, séries entre lesquelles le malade se repose deux ou trois semaines. Si la médication est bien supportée, une seule série de 15 injections peut amener la guérison. Nous sommes du même avis que d'Œlsnitz, qui dit qu'un tel traitement ininterrompu est plus efficace.

Bramachari, aux Indes, a préparé une *stibamine* qui correspond au p.-amino-phényl-stibiate de soude de Heyden. Il l'a améliorée par l'adjonction d'un sel d'urée (*uréa-stibamine*). Cette préparation, très peu toxique, donne, selon nombre d'auteurs, de bons résultats. Nous-mêmes n'en avons pas l'expérience.

L'*antimosan*, sel complexe de l'oxyde d'antimoine trivalent combiné à un dérivé de la pyrocatéchine (H. Schmidt) — qui, sous le nom de Fouadine, s'est montré la meilleure médication de la bilharziose — a été également appliqué un traitement du kala-azar. Mais il est certainement moins efficace que les combinaisons d'antimoine pentavalent et on l'utilise seulement à titre substitutif si le malade est devenu réfractaire à un autre sel d'antimoine. Il s'emploie, par voie intraveineuse, en solution à 5 % à la dose initiale de 0 gr. 1 (2 c.c.), que l'on augmente rapidement jusqu'à 0 gr. 3 (6 c.c.). La cure est poursuivie comme avec le tartre stibié. Nous déconseillons les traitements intensifs avec injections quotidiennes. Nous avons observé un cas où un tel traitement a conduit à la mort dans des phénomènes d'intoxication (nécrose du foie).

Enfin une nouvelle préparation française d'antimoine trivalent est l'*anthiomaline* (Launoy) ou antimonio-thiomalate de lithium. Mais elle serait, dans le traitement du kala-azar, moins efficace que les sels d'antimoine pentavalent.

En résumé, nous pouvons constater que, d'après la grande majorité des expérimentateurs, le néostibosan est la préparation qui donne les meilleurs résultats dans le traitement du kala-azar.

Mais il ne faut pas schématiser le traitement. Doses, durée de la cure et du repos intercalaire devront être modifiées selon les réactions individuelles.

Il est des cas où toutes les médications s'avèrent inefficaces, comme on le constate cliniquement et bactériologiquement.

En dehors de cas arrivés à la phase terminale, il ne s'agit pas toujours d'une résistance primaire, mais plutôt d'une sorte

d'immunisation acquise à l'égard de l'antimoine, à la suite de doses trop faibles, et surtout d'un traitement insuffisamment prolongé (1). Dans la plupart de ces cas, il est heureusement démontré qu'un simple changement de préparation donne un résultat heureux. Le néostibosan est presque toujours efficace quand le tartre stibié a perdu son activité. Au néostibosan sera, en cas d'échec de ce dernier, utilement substitué l'uréa-stibamine ou l'antimosan, ou inversement.

Nous avons observé le cas d'un adulte qui ayant quitté l'hôpital trop tôt après des cures insuffisantes de néostibosan et d'uréastibamine, y revint au dernier stade de la maladie, pour mourir quelques jours après le début d'un nouveau traitement.

Les effets secondaires des combinaisons organiques peuvent être identiques à ceux que provoque le tartre stibié.

Il est des cas, où se manifeste une intolérance primitive, et où des signes d'intoxication apparaissent au bout de peu de jours (fièvre, signes pulmonaires, cardiaques, hépatiques, rénaux) pouvant même entraîner la mort. De tels cas sont heureusement rares. Souvent ces accidents n'apparaissent qu'au cours d'injections trop rapprochées ou de doses trop élevées et on les supprime en diminuant les doses ou en espaçant les injections.

L'apparition plus tardive de la « post-kala-azar leishmaniose cutanée », si souvent observée aux Indes, ne paraît nullement attribuable au traitement stibié. Nous l'avons en vain recherchée en Transcaucasie et en Crète dans les cas de kala-azar précocement traités.

Il ne faut pas toujours se laisser effrayer par l'atteinte des poumons ou des reins. Nous avons observé en Crète une fillette de 8 ans chez laquelle, au cours d'un traitement par le néostibosan, étaient apparus des signes de néphrose et d'une broncho-pneumonie sévère. Le traitement qui avait été interrompu fut repris à notre instigation et amena une guérison rapide.

Comme *traitement adjuvant*, il est bon de prescrire, chez les enfants cachectiques, une nourriture substantielle, riche en vitamines, ou mieux des préparations de vitamines pures.

Nous conseillons vivement de prendre ce point en considération, et davantage qu'on ne l'a fait jusqu'à présent.

Nous avons observé des signes de rachitisme, de scorbut et

(1) On sait expérimentalement que chez l'animal, cette stibio-résistance s'observe fréquemment au cours de parasitoses voisines (Trypanosomiases).

même de xérophtalmie chez des enfants atteints de kala-azar.

Les pétéchies qui, en certaines régions, sont considérées comme caractéristiques du kala-azar sont sûrement en partie des manifestations scorbutiques. Dans une certaine région de Transcaucasie, nous les avons observées chez presque tous les enfants alors qu'elles faisaient défaut, même dans les cas les plus graves, dans un district voisin.

Nous sommes persuadé qu'au début de la cure, une *vitaminothérapie* bien dirigée favoriserait l'action du traitement spécifique. Même si les vitamines ne sont pas directement anti-infectieuses, comme on l'avait cru, une carence vitaminée diminue la résistance de l'organisme à l'égard des maladies infectieuses (1).

Suivant le cas envisagé, nous conseillons de prescrire la vitamine A, la vitamine D ou la vitamine C (acide ascorbique).

***

Prophylaxie.

On sait que le kala-azar des pays méditerranéens, est en relation avec une maladie analogue du chien. On a cru longtemps qu'il s'agissait de deux affections parallèles et que les chiens ne transmettaient pas l'infection aux hommes.

Mais dans ces dernières années, des expériences épidémiologiques poursuivies en France et en Grèce ont démontré clairement l'unicité de la maladie.

Le pourcentage des chiens parasités est très élevé dans le midi de la France (Falchetti et Faure-Brac, Giraud et Cabassu, etc.); et dans de nombreux cas on a pu prouver la filiation directe entre la maladie du chien et la maladie de l'homme. Il en est de même en Grèce, particulièrement en Crète.

La première mesure prophylactique consistera donc à diagnostiquer la maladie chez le chien, et à la combattre.

La difficulté de ce diagnostic est augmentée par le fait que des chiens, qui n'ont aucun signe apparent de maladie, peuvent être porteurs de leishmania dans leurs téguments. Nous l'avons nous-même, avec Malamos, démontré l'an dernier en Crète. Aussi un des moyens les plus importants du diagnostic est-il

(1) Cf. Lesné : Existe-t-il une vitaminothérapie des maladies infectieuses? *Ce Journal*, t. 186, 1935, p. 289.

aujourd'hui la recherche des leishmania dans un fragment de la peau de l'animal. Dans les cas d'altération cutanée, nous avons observé qu'il y a souvent plus de parasites au voisinage immédiat de la région malade, que dans la région malade elle-même, au niveau de laquelle les leishmania sont facilement déformés, sans que l'on puisse reconnaître le blépharoplaste.

Il est essentiel, au point de vue prophylactique, après avoir constaté le kala-azar chez un chien, de rechercher les symptômes de la maladie chez tous les chiens de la maison et des maisons voisines (perte des poils, kératite, tumeurs, épaississement de la peau des oreilles, amaigrissement, diarrhée sanglante).

On est souvent stupéfait de trouver, dans les populations primitives, des chiens qui au premier coup d'œil apparaissent comme gravement atteints, et qui continuent à vivre au milieu de la maison.

Dans les cas où les investigations se montrent négatives, il vaut mieux quand même écarter les chiens du voisinage, et pour plus de sûreté également les chats, car on en a trouvé quelques-uns qui étaient infestés. Peut-être pourrait-on mettre les chiens pendant quelques mois en quarantaine aux fins d'observation.

Il n'est pas difficile en beaucoup d'endroits en foyer d'endémie, avec l'aide des autorités, de mener à bien l'examen systématique de tous les chiens, en utilisant les diverses méthodes microscopiques et sérologiques, mais cela de préférence à la saison du kala-azar canin. De cette manière, Malamos et nous-même avons examiné à Canea (Crète) en 1935 environ 600 chiens (*Arch. f. dermatologie*, t. CLXXIV, fasc. 3, 1936).

Ainsi peut-on faire le relevé de toutes les maisons et des districts menacés, pour lesquels les premières mesures s'imposent.

Le mieux à faire est d'abattre immédiatement les chiens malades ou suspects.

A titre curatif et prophylactique, la thérapeutique par les sels d'antimoine a été également essayée chez le chien. A Beyrouth, Pounsines, Soule et Scandarini ont obtenu avec l'anthiomaline un succès dans deux cas, par contre Giraud et Haim ont échoué dans le traitement de deux animaux gravement atteints. Donatien et Lestoquard ont été plus heureux avec le tartre stibié. Mais Schewtschenko et Radciwilowski sur 16 chiens traités ont observé 7 cas de récidive.

Le plus grand inconvénient a été observé par AUGIER et FAURE-BRAC; les auteurs ont constaté chez des chiens traités avec l'antimosan une sorte de réaction de Herxheimer avec apparition de parasites dans la peau (là où il n'y en avait pas avant le traitement).

Nous-même n'avons obtenu aucun résultat chez un chien gravement atteint et traité par le néo-stibosan. Mais nous pensons que, dans un but de prophylaxie humaine, le traitement des chiens atteints devrait être poursuivi sur une plus grande échelle. Ici se poserait tout d'abord la question des doses plus fortes, et des traitements accélérés.

A côté du chien, la lutte prophylactique doit viser les *agents de transmission.*

Avec une certitude de 90 %, peut-on dire que ceux-ci sont constitués par de petits diptères (Phlébotomes) quoique certains auteurs pensent qu'en France ce sont les tiques (Rhipicephalus sanguineus) qui transmettent la maladie. En Crète, MALAMOS et nous-même avons trouvé surtout le phlebotomus major dans les milieux où régnait le kala-azar, tandis que dans les foyers de Boutons d'Orient, on constate la présence de Phlebotomus SERGENTI et PAPATASSII, qui en est l'agent vecteur.

La lutte est difficile, mais peut-être le danger de la transmission pourrait-il être diminué, dans les régions où des cas de kala-azer ont été décelés, par l'assainissement du voisinage (décombres, vieux murs), la destruction des larves en retournant la terre et la pétrolisation. Dans les maisons atteintes et aussi dans les maisons voisines, il faudrait le soir, quand les phlébotomes ont pénétré dans l'intérieur des pièces, pulvériser, en chargeant de ce soin des gens expérimentés, du Flit, des mélanges à base de formol ou d'autres préparations insecticides. De telles pulvérisations seraient répétées au milieu de la nuit, du moins au début. Les inconvénients pour les organes respiratoires sont minimes.

Au mieux, faudrait-il hospitaliser sans délai les enfants malades, mais cela n'est pas toujours possible dans les principaux pays d'infection. Du moins, doit-on pendant la première semaine de traitement et jusqu'à la disparition des parasites couvrir de moustiquaires le lit des enfants traités (les succès obtenus dans la lutte contre la fièvre jaune, en Amérique du Sud ont montré que de tels moyens étaient applicables). Il faut songer à ce fait que — exactement comme chez le chien — les parasites, au début

du traitement, peuvent être plus nombreux dans les téguments et ainsi plus accessibles aux agents de transmission.

Mais en dehors de la lutte contre ces derniers et contre les chiens porteurs de germes, la mesure prophylactique la plus importante réside dans le diagnostic et le traitement précoce de maladie chez les enfants. On sait que des chiens d'aspect normal peuvent être porteurs cutanés de parasites, et il y a lieu de penser que chez l'homme aussi de tels cas existent. Il est avéré depuis longtemps qu'il existe, surtout au pourtour de la Méditerranée, des formes très légères de la maladie (Nicolle); de là à admettre qu'il existe des formes inapparentes il n'y a qu'un pas à faire. On connaît des familles où quelques enfants seulement tombent malades. C'est dans de telles circonstances qu'il conviendrait de rechercher des parasites dans les fragments de peau excisés. Nous sommes presque certain qu'on pourra de cette façon déceler des porteurs de germe humains.

Une mesure prophylactique très importante enfin est l'éducation de la population et du corps médical. En dehors des foyers endémiques, il n'est pas rare de voir commettre des erreurs de diagnostic concernant les cas sporadiques.

Plus d'un malade, atteint simultanément de malaria, a été pendant des mois traité seulement pour paludisme comme nous l'avons nous-même fréquemment observé.

Dans tous les pays méditerranéens, la maladie subit une lente progression. En 1931, Nattan-Larrier soulignait déjà qu'il existe en France beaucoup plus de cas que ne semblerait l'indiquer la littérature.

Il faut instruire les populations dans les foyers d'endémie, afin que les enfants et les chiens suspects soient examinés à temps. De même que dans la lutte contre le paludisme ou la tuberculose, on pourrait s'adresser à la voie des affiches, le corps enseignant devrait apporter son concours et montrer aux élèves le danger que font courir les chiens.

Ce court résumé n'apportera, nous le savons, aucune notion nouvelle à beaucoup de lecteurs. Mais puisque le danger du kala-azar augmente de plus en plus, nous remercions la rédaction de ce journal de nous avoir donné l'occasion de rappeler ici quelques-unes des études que nous avons poursuivies depuis trente ans sur les leishmanioses.

LES LIVRES NOUVEAUX

Thérapeutique médicale. Maladies infectieuses et parasitaires, par M. Loeper, avec la collaboration de MM. Turpin, Abrami, Bazy, Debré, Dopter, Dujarric de la Rivière, Joannon, Lemierre, Lesné, Levaditi, Pettit, Tanon. Masson et Cie., édit.

Avec ce beau volume, se termine la série des ouvrages consacrés par le professeur Loeper et ses collaborateurs à la Thérapeutique médicale, et qui résument leur enseignement. Les chapitres où se trouvent exposés les grandes médications mises en œuvre dans les maladies infectieuses, puis les traitements propres à certaines d'entre elles (dysenteries, tétanos, grippe, syphilis, paludisme, typhoïde, diphtérie, maladies provoquées par les virus filtrants), au double point de vue curatif et préventif constituent de claires mises au point. A leur haute valeur didactique s'allie l'intérêt qu'on attache toujours à l'exposé des opinions personnelles de chacun des auteurs,

Le tétanos, par F. Arloing et Dufourt. Doin édit.

De cette monographie, rédigée dans un esprit essentiellement pratique, retenons la partie qui a reçu le plus long développement.

Elle concerne la vaccination et la sérothérapie. Les médecins y trouveront, après un exposé immunologique précis, l'application de toutes les méthodes actuellement en cours dans la prévention et le traitement du tétanos.

Les interventions de pratique médicale courante. Techniques. Indications, par J. Olmer, P. Buisson et M. Audier. Doin, édit.

Nombreuses sont les petites interventions que le médecin est chaque jour appelé à pratiquer au lit du malade soit pour préciser un diagnostic, soit pour appliquer un traitement. La technique de chacune d'entre elles, les indications et les contre-indications sont minutieusement décrites dans ce petit livre, qui sera un guide utile pour le praticien et pour l'étudiant.

L'année thérapeutique, par A. Ravina. Masson, édit.

L'éloge de cette publication n'est plus à faire. Puisque nous rendons compte ici de ce qui se rapporte à la thérapeutique des infections et des intoxications, nous signalerons que, dans l'édition de 1936, les sujets suivants ont été traités : diphtérie, encéphalite, érysipèle, infections à streptocoques, maladie de Nicolas Favre, scarlatine, septicémie à staphylocoques, intoxication par le cyanure de potassium, par les champignons, morphinomanie.

Manuel pratique d'anesthésie chirurgicale, par J. Maisonnet, Doin, édit.

C'est aussi parce qu'il traite des accidents toxiques imputables aux anesthésiques que nous faisons mention de l'excellent Manuel d'Anesthésie du Prof. Maisonnet. Il fait une large place en effet à leur description, et surtout aux moyens de les éviter et de les traiter. Tous ceux qui sont appe-

lés à donner une anesthésie acquerront, dans ce précis si clair, les notions qui, grâce aux progrès réalisés, permettent de diminuer les risques de la narcose.

Traitement et prophylaxie de la diphtérie, par R. DEBRÉ. — **Le traitement de la dysenterie amibienne**, par M. HAMBURGER. — **Traitement des ictères infectieux**, par N. FIESSINGER. — **Le traitement de la fièvre jaune**, par P. MOLLARET. J.-B. Baillère, édit.

Nous apprécions particulièrement la formule de ces courtes monographies. Sans plan imposé, libre de son développement, dans le nombre de pages qu'il juge convenable, l'auteur expose ce que son expérience lui a enseigné sur le traitement de telle ou telle affection. Ces volumes qui paraissent cette année contribuent à faire en cette collection la vivante analyse de l'actualité thérapeutique.

Les encéphalites aiguës post-infectieuses de l'enfance, par M. Th. COMBY. Masson, édit.

Bien que la thérapeutique n'y occupe qu'une place très réduite et qu'à juste raison « devant l'évolution souvent si capricieuse, si inattendue des encéphalites aiguës » l'auteur manifeste un certain scepticisme en matière de traitement, nous voulons mentionner cette bien intéressante contribution à une question toute d'actualité.

Précis de médecine catholique, par H. BON. Alcan, édit.

Est-ce vraiment, comme le dit l'auteur dans sa préface, « une erreur profonde que de vouloir séparer la médecine et la métaphysique » ?

A voir chaque jour des médecins de formation, de croyances et de discipline si diverses, mais imbus de quelques idées morales où toutes les fois se confondent, appliquer, dans la pratique de leur art, des principes identiques, on se convaincrait volontiers du contraire.

Mais, cette réserve posée, avec quel intérêt tout esprit curieux ne lira-t-il pas ce livre où tant de problèmes se trouvent soulevés, les uns qui se placent aux confins de la médecine, quelques autres relatifs à certains points litigieux de pathologie et de thérapeutique.

R. W.

Le Gérant: G. DOIN.

Sté Gle d'Imp. et d'Ed., 1, rue de la Bertauche, Sens. — 12-36.

BULLETIN GÉNÉRAL DE THÉRAPEUTIQUE

NEURO-PSYCHIATRIE

SOMMAIRE DU N° 8 — 1936

CHRONIQUE

LA THERAPEUTIQUE DES AFFECTIONS NERVEUSES ET MENTALES EN 1936

PAR

Noël PÉRON,

Médecin des Hôpitaux de Paris

Nous envisageons cette année surtout le traitement de l'épilepsie, de certains troubles mentaux par la narcose prolongée et l'emploi des hormones du pancréas.

I. — EPILEPSIE

L'insufflation d'air par voie lombaire dans le traitement de l'épilepsie.

Friedmann et Scherinker (1) ont injecté de l'air par voie lombaire dans des cas d'épilepsie essentielle : en règle générale ils

(1) *Deutsche Zeitschrift fur Nerverheil Kunde*, novembre 1933.

ont soustrait de 50 à 100 c.c. de liquide céphalo-rachidien, qui fut remplacé par une quantité inférieure d'air (5 à 15 c.c. d'air en moins était injecté par rapport au liquide soustrait).

En général les patients ont accusé des maux de tête assez violents et quelques accidents discrets, rares étaient les crises d'épilepsie pendant l'insufflation.

26 malades atteints d'épilepsie essentielle ont reçu en tout 36 insufflations. Les auteurs notent 7 bons résultats avec diminution du nombre des crises, amélioration de l'état mental, comportement général meilleur. 10 malades furent moins nettement améliorés, et les autres cas furent des échecs.

Les images obtenues après radiographie (encéphalographies) ont montré dans quelques cas d'épilepsie essentielle, des aspects anormaux, cependant six sur sept malades améliorés avaient des clichés tout à fait normaux.

5 sujets atteints d'épilepsie tardive donnèrent quatre bons résultats avec arrêt des crises pendant 5 semaines à 5 mois.

Dans un groupe d'épileptiques avec lésions cérébrales (encéphalopathies de l'enfance, méningite chronique) 17 insufflations furent pratiquées avec 5 résultats satisfaisants.

Les auteurs pensent que l'action de l'air peut s'expliquer dans certains cas par la libération d'adhérences cérébro-méningées en même temps que la soustraction d'une grande quantité de liquide céphalo-rachidien permet d'éliminer des substances toxiques à action convulsive.

Essai de traitement de l'épilepsie par les injections intrarachidiennes d'air.

Par Henri Claude et P. Sivadon (1)

Les auteurs ont essayé les injections intrarachidiennes d'air dans un certain nombre de cas d'épilepsie dite essentielle. La technique employée est celle qu'a conseillée Laruelle pour l'encéphalographie : sur un sujet assis on pratique une ponction lombaire avec soustraction de 15 c.c. de liquide céphalo-rachidien, on injecte ensuite 12 c.c. d'air, en s'assurant grâce au manomètre qu'à aucun moment la pression rachidienne ne dépasse la pression initiale du liquide céphalo-rachidien. Le malade est maintenu 10 minutes en position assise pour permettre la diffu-

(1) *Annales médico-psychologiques*, XV[e] série, tome II, n° 4, novembre 1935, p. 605.

sion de l'air dans les ventricules cérébraux et les espaces méningés.

Pas d'accidents notables à signaler, sauf dans quelques cas une légère réaction méningée de courte durée.

Les injections d'air ont pu être renouvelées à différentes reprises chez la même malade sans inconvénients.

Une malade de 25 ans, débile mentale et épileptique habituelle (5 à 6 crises mensuelles) malgré un traitement par le gardénal reçoit en un an, 29 insufflations. Les crises ont disparu complètement depuis 4 mois.

Un autre sujet a été également amélioré.

Il y a évidemment de nombreuses observations où le traitement s'est révélé sans action.

La méthode qui nécessite une certaine pratique de la rachicentèse est par contre sans inconvénient : elle mérite d'être essayée chez les grands épileptiques, dont les accidents convulsifs ne cèdent pas au traitement médical classique (gardénal, bromures).

M. MARCHAND rappelle les différents essais faits dans cette voie (SURELLIE, FRISCH, CABANE, RYZATTI et LEVI). MARINESCO et KERINDLER ont provoqué des réactions méningées fortes d'ordre irritatif.

M. CANTACUZÈNE, dans le service de M. PAULIAN, a traité 100 épileptiques par cette méthode avec 11 améliorations et 6 guérisons.

L'action des bromures dans l'épilepsie clinique et expérimentale.

Par Benjamin BOSHES (de Chicago) (1)

L'étude clinique porte sur 72 cas d'épilepsie traités par la médication bromurée, avec contrôle et dosage du brome dans le sang des malades en traitement.

Sur 72 malades les crises convulsives furent arrêtées dans 31 cas; chez eux la dose orale de brome étant peu élevée, le taux du brome sanguin était inférieur à 200 mgr. pour 100 c.c. de sang.

19 malades conservaient malgré un traitement à doses plus

(1) *The Journal of nervous and mental Diseases*, volume LXXXIII, avril 1936, p. 390-404.

élevées, des crises convulsives : la bromémie dans 10 cas était supérieure à 200 mgr. et 9 malades présentaient des signes d'intoxication bromique.

22 malades avaient des troubles à type de petit mal, 4 avaient des accidents de bromisme avec bromémie élevée.

Chez quelques malades la teneur en bromure du sang n'était pas proportionnelle à la dose de bromure absorbée. Il semble que certains sujets ont tendance à faire facilement de la rétention bromurée et Boshes pense qu'un facteur rénal ou gastro-intestinal individuel est en cause.

Expérimentalement l'auteur a pris des lapins traités avec des doses élevées de bromure de sodium et a provoqué des crises convulsives par des injections d'une huile convulsive dérivée de l'absinthe.

Les animaux dont la bromémie était élevée supportaient mieux le toxique et même n'avaient pas de crises convulsives.

Le tissu nerveux du lapin isolé de ses connexions vasculaires ou méningées, est pauvre en bromure.

Boshes d'après ses expériences, contrairement aux travaux de Richet et Toulouse, ne pense pas que l'action des bromures puisse s'expliquer par l'hypochlorémie avec substitution de l'ion brome à l'ion chlore. Des lapins soumis au bromure, mis en état de déficit chlorurée paraissaient présenter une sensibilité particulière aux crises convulsives expérimentales.

De cette étude clinique, expérimentale, en s'appuyant sur l'étude de la bromémie, Boshes prend que les bromures agissent sur la cellule nerveuse, mais sans se combiner avec le tissu nerveux.

Acétylcholine et épilepsie.

Par J. Dublineau et Doremieux (1)

L'acétylcholine préconisée dans l'état de mal (De Gennes, Etienne) peut être employée comme médicament de fond de l'épilepsie; utilisée par Laughlin avec quelques résultats dans l'épilepsie enfantile, elle a fait l'objet des recherches de Dublineau et Doremieux : un jeune malade de 9 ans a paru très amélioré par des doses faibles : deux cgr. par jour en injections, ce traitement n'a paru avoir qu'une action suspensive et non curative.

(1) *Annales médico-psychologiques*, XV[e] série, XCIII[e] année, tome II, nov. 35, p. 626.

Un autre enfant de 15 ans, traité par des doses de 10 cgr. d'acétylcholine associées d'ailleurs au gardénal, sans présenter moins de crises convulsives, a été cependant amélioré, les accidents convulsifs étaient moins forts, les troubles du caractère et l'impulsivité ont été considérablement améliorés.

Efficacité préventive et curative de l'acétylcholine sur certaines manifestations épileptiques (crises subintrantes, impulsions et troubles du caractère).

Par Jean Picard, Henri Ey et G. Marquet (1).

Les auteurs ont étudié l'action de l'acétylcholine dans les crises convulsives dans les états de mal, dans les états d'agitation avec troubles du caractère.

1° Crises convulsives. 14 malades traités avec six échecs, trois résultats douteux où le traitement acétylcholique n'a pas paru supérieur au traitement antérieur, trois résultats favorables quoique tardifs, deux bons résultats : un des malades pouvant être classé dans les guérisons durables;

2° Crises subintrantes et état de mal : sur trois malades traités un échec avec mort, deux succès;

3° Etat d'agitation et troubles du caractère une amélioration considérable, une amélioration légère, deux échecs.

De cette étude le traitement par l'acétylcholine doit être réservé surtout aux états de mal et aux troubles du caractère avec impulsions et qui sont justement des formes souvent rebelles aux médications habituelles : un gros inconvénient se présente en pratique, le traitement par l'acétylcholine est un traitement onéreux, point important quand il s'agit d'une maladie aussi chronique et prolongée que l'épilepsie.

MM. Fribourg-Blanc, Paul Abely, Mlle Cullerre ont également noté des résultats intéressants dans certaines formes d'épilepsie.

Le traitement par l'acétylcholine de certains troubles du caractère de l'enfance à type d'impulsivité.

Par Dublineau et Doremieux (2)

Le traitement de l'épilepsie par les injections d'acétylcholine a permis d'améliorer les crises convulsives et les troubles du

(1) *Annales médico-psychologiques*, novembre 1935, p. 629.
(2) *Annales médico-psychologiques*, XVe série, tome II, n° 1, juin 1936, p. 99.

caractère. Les auteurs en dehors de l'épilepsie ont traité certains troubles du caractère de l'enfance à type d'impulsivité, de colère ou de violences.

Quatre malades âgés de 13 à 17 ans, tous mineurs délinquants ont reçu une ou plusieurs séries d'injections d'acétylcholine : les injections étaient de 5 cgr. ou de 10 cgr. la dose totale de 1 gr. L'amélioration dans un cas s'est maintenue un mois après la fin du traitement. L'énurésie nocturne n'a pas été modifiée.

Quand on connaît les difficultés de traitement de tels états et les résultats médiocres des médications habituelles l'emploi de l'acétylcholine, sans inconvénient par ailleurs, mérite d'être essayé.

***

II. — AFFECTIONS NERVEUSES

Les résultats du traitement radiothérapique d'une série de 119 gliomes.

Par Ernest SACHS, Joseph RUBINSTEIN et Norman ARNESON (de Saint-Louis, U. S. A.) (1)

Les progrès de la neurochirurgie ont fait passer un peu au second plan les problèmes du traitement radiothérapique des tumeurs cérébrales. Les unes en effet relèvent de la seule ablation chirurgicale; les méningiomes, certaines tumeurs kystiques sont définitivement guéries par l'acte chirurgical; il ne faut pas oublier que la majorité des tumeurs sont des gliomes, tumeurs souvent vasculaires, diffuses, à contours mal délimités, rebelles à l'exercice, qui offrent à l'acte chirurgical des difficultés d'exérèse considérable. L'exérèse souvent incomplète entraîne avec une fréquence désespérante des récidives. SACHS et ses collaborateurs ont traité par radiothérapie des gliomes reconnus à l'intervention.

Les tumeurs ont été irradiées au moins par deux portes d'entrée; le traitement est commencé deux semaines après l'opération. Portes d'entrée de 12 cm. sur 12 cm. Filtre de 1 mm.

(1) *Archives of Neurology and Psychiatry*, volume XXXV, mars 1936, p. 597.

de cuivre et 1 mm. d'aluminium. Distance du foyer 50 cm., dose moyenne par porte d'entrée 800 à 825 R. Intervalle de six semaines entre chaque traitement, chaque porte d'entrée devant recevoir trois traitements.

Des expériences comparatives ont montré qu'à une profondeur de 8 cm. plus de 40 % des radiations de surface pénétraient. La distance de 8 cm. correspond à la distance moyenne de la région pariétale aux zones centrales du cerveau.

Connaissant l'inefficacité de la radiothérapie dans certaines tumeurs, les auteurs n'ont publié que les résultats dans les gliomes. En règle générale l'acte chirurgical a été aussi complet que possible, et la radiothérapie précoce. En pareil cas, pour l'appréciation des résultats, il faudra distinguer ce qui revient à l'acte chirurgical antérieur des effets de la radiothérapie ultérieure : on sait d'ailleurs que la radiothérapie provoque au niveau et à l'entour d'une tumeur des poussées d'œdème cérébral considérable.

Comme succès à l'actif de la radiothérapie ne peuvent être retenues que les améliorations nettes avec disparition de signes objectifs qui persistaient après l'opération; on ne peut s'appuyer sur les faits de survie plus ou moins prolongés. Les astrocytomes (21 cas) ne sont pas modifiés par les R. X; ce qui importe en pareil cas c'est l'ablation du centre de la tumeur.

Les médullo-blastomes sont favorablement influencés par la radiothérapie : chez les malades opérés par action purement chirurgicale, une seule survie de 7 mois, sur les autres malades où chirurgie et R. X. furent combinés 5 survies de plus de 14 mois.

Pour les hémangioblastomes, 9 cas furent traités par la chirurgie, avec deux survies d'ailleurs très prolongées, les malades étant vivants 71 mois après l'opération; 8 cas par le traitement chirurgical et la radiothérapie avec 6 survies.

Dans les glioblastomes on obtient des survies appréciables mais pas de guérison.

Dans l'ensemble on observe des résultats satisfaisants, mais il y aurait intérêt à faire une radiothérapie plus intensive, en utilisant des foyers plus nombreux, en essayant d'assurer au niveau des régions profondes du cerveau des doses plus élevées de rayons X.

Quelques remarques sur la cure bulgare des troubles postencéphalitiques.

Par Marinesco et Facon (1)

La méthode de Roemer par la solution d'atropine à hautes doses a donné des résultats intéressants dans les états parkinsoniens.

La cure bulgare préconisée par Ferranini et Panegrossi, consiste dans l'emploi d'une décoction de racines de belladone, au taux de cinq pour cent (5 %), décoction dans le vin blanc. La belladone bulgare, considérée comme spécialement efficace, peut être remplacée par toutes autres racines actives.

Les doses sont progressives, et commençant par deux centimètres cubes, pour arriver à des doses de 50 à 60 c.c. par jour, cette dose peut être prise en deux fois, de préférence à jeun.

Marinesco et Facon n'ont pas observé de résultats meilleurs qu'avec la méthode de Roemer qui leur paraît plus efficace.

Par contre la méthode bulgare entraîne des troubles mentaux à type confusionnel qui constituent un sérieux inconvénient.

***

III. — LA NARCOSE PROLONGEE EN PSYCHIATRIE

Schizophrénie et narcoses prolongée.

Par André Favre (2)

Klaesi, à la clinique de la Waldau a depuis 1920 traité certains cas de schizophrénie par la narcose prolongée : le but du traitement chez certains déments précoces opposants, délirants ou négativistes est, à la faveur de cette narcose prolongée, de créer un contact entre la malade et l'entourage médical.

Klaesi, d'ailleurs pour poser les indications du traitement considérait moins la forme de la maladie mentale, que la personnalité même du malade.

Le traitement ne doit être appliqué qu'à des sujets à état

(1) *Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, LIIe année, n° 14, 4 mai 1936, p. 670.

(2) *L'Encéphale*, XXXIe Année, mars 1936, p. 196.

physique satisfaisant en l'absence de toute infection, même banale. La cure, d'ailleurs, si la température atteint 38° doit être arrêtée. On s'assurera également avant le traitement du bon fonctionnement du tube digestif : la constipation sera soigneusement traitée.

MODE DE TRAITEMENT :

Les hypnotiques employés pour la cure de narcose sont variables, ce sont des dérivés barbituriques; ils peuvent être employés par voie intraveineuse ou par voie rectale.

Le somnifène est employé par voie sous-cutanée à dose initiale de 2 cm. répétées 2, 3 ou 4 fois par jour au début, puis ensuite matin et soir. Une injection de morphine-scopolamine est souvent utile au début pour amener le sommeil.

Le dial suivant la technique de MULLER, est employé par voie rectale en goutte à goutte à l'aide d'une solution de sérum glucosé contenant de dix à trente centigrammes pour 300 cm³ de sérum.

Le lavement est répété toutes les 3 ou 4 heures, il agit à titre d'agent narcotique et même nutritif, certains malades n'ayant reçu aucune autre alimentation que l'alimentation rectale : au début, par 24 heures, de trente à soixante-dix cgr. de dial sont nécessaire, les jours suivants trente à quarante cgr. suffisent pour maintenir le sommeil.

Un dérivé à base de Luminal, conseillé par le Professeur CLOETTA est également employé par voie rectale : la dose de « cloettan » est égale au dixième du poids du corps du malade, on le donne dans un lavement d'eau salée en solution au dixième.

Le sommeil est entretenu pendant un temps variable (pendant 10 à 12 jours en moyenne), le malade, surtout avec le somnifène, est réveillé une fois par jour pour l'alimentation et l'évacuation des réservoirs.

Une surveillance médicale attentive est nécessaire : prises fréquentes de température, vérification de l'état circulatoire : huile camphrée, digitale, éphétonine, quinine en cas de fièvre, sont couramment employées.

A part des accidents nerveux (crises convulsives) on note souvent des signes d'intoxication, mais le gros danger est la possibilité de complications pulmonaires, soit bronchite, curable, soit broncho-pneumonie grave et souvent mortelle.

Le taux de la mortalité, malgré une surveillance attentive,

est d'après MULLER de cinq pour cent, proportion à notre avis très élevée, puisqu'il s'agit de sujets pratiquement sains et sélectionnés en vue de la cure.

FAVRE insiste longuement sur l'importance de sélectionner les cas, c'est la partie la plus intéressante de son travail. Loin d'appliquer, comme on le dit souvent, cette méthode à tous les cas de démence précoce, il estime que les conditions et les indications de ce traitement ne sont pas fréquentes.

Sur 170 schizophrènes entrés en 6 mois à la Waldau, il n'a traité que 16 malades dont 15 catatoniques.

« Nous ne narcotisons pas une démence paranoïde, ni une hébéphrénie insidieuse progressive, ni une schizophrénie simple avec forte tendance à l'introduction ».

C'est par contre la méthode de choix pour certains catatoniques opposants, négativistes, anxieux.

Au moment du réveil l'action thérapeutique est capitale c'est à cette période qu'on s'efforcera de donner au malade une ambiance nouvelle, à diriger son affectivité rénovée, à prendre sur lui un ascendant et une direction qui lui permettront de reprendre le contact avec l'extérieur. Cette psychothérapie dépend surtout de la qualité du médecin dont l'influence personnelle est considérable.

Les résultats de FAVRE sont longuement exposés avec observations à l'appui; sur 170 schizophrénies entrées il n'en traite que 16, soit à peine le dixième. FAVRE note grossièrement 10 résultats satisfaisants et six échecs, ce qui serait déjà remarquable étant donné la gravité de la catatonie. Mais il faut tenir compte de l'ancienneté de la maladie : sur 5 guérisons, les malades venaient seulement d'être internés, et deux n'étaient malades que depuis peu.

5 malades améliorés étaient atteints depuis plus longtemps ; le résultat social est relativement bon, mais on ne peut parler de récupération.

6 malades ne furent pas améliorés. La lecture des observations est intéressante et permet peut-être dans un ou deux cas de discuter le diagnostic de démence précoce, selon les conceptions psychiatriques françaises, le terme de schizophrénie étant à l'étranger adopté pour certains états mentaux rattachés en France à des bouffées délirantes de pronostic curable.

Le travail de FAVRE constitue un plaidoyer en faveur d'une méthode intéressante de thérapeutique héroïque en psychiatrie,

méthode dont l'auteur lui-même reconnaît les indications limitées.

Le diéthylmalonylurée à doses moyennes sédatif de l'agitation chronique grave.

Par A. LEROY (Liége) (1)

Le traitement de l'agitation est un problème d'actualité : les moyens physiques habituels (isolement, balnéothérapie prolongé) gardent toute leur valeur, mais sont souvent, surtout en milieu d'asile d'une application difficile.

La chimiothérapie spécifique de l'agitation n'existe pas. LEROY envisage les diverses médications employées, leur action dépendant surtout de la forme clinique de la psychose : le phosphate de codéine est efficace dans les états mélancoliques.

La phényléthylmalonylurée agit dans l'épilepsie et la mélancolie. Les sulfones, autrefois préconisées par TRENEL ont leurs inconvénients et peuvent donner lieu à de l'intolérance.

Le diéthylmalonylurée a été employé à la fois comme hypnotique et comme sédatif (FRANCOTTE, L'HOEST). Il peut être employé à doses relativement élevées. Dans les observations de LEROY on note des doses assez fortes : 0 gr. 75 jusqu'à 1 gr. 50 à prendre le soir chez des malades jeunes, mais agités. Cette dose forte, même continuée régulièrement pendant des années n'entraîne pas de symptômes d'intoxication, ni de troubles de fonctionnement rénal. LEROY note d'après ses examens hématologiques un certain degré d'anémie qui ne lui paraît pas imputable à la médication.

*
**

IV. — LES HORMONES PANCREATIQUES EN PSYCHIATRIE

L'insuline dans le traitement des accidents de la démorphinisation.

Par Philip PIKER (de Cincinnati) (2)

L'emploi de l'insuline dans le traitement des toxicomanies préconisé en 1930 par MANFRED SAKEL a été fait par PIKER dans 10 cas.

(1) *Journal belge de Neurologie et de Psychiatrie*, n° 3, mars 1936, p. 142.
(2) *Archives of Neurology and Psychiatry*, volume XXXVI, n° 1, juillet 1936, p. 162.

La méthode du sevrage brusque a été employée, l'insuline administrée dès l'entrée pour tâter des réactions hypoglycémiques éventuelles. En général les doses employées ont été élevées et bien tolérées, jusqu'à 160 unités par 24 heures. L'état de besoin, si pénible dans la cure brusque, a été considérablement diminué, mais chez les malades qui usent de grande quantité de toxique l'insulinothérapie est certes moins efficace et Piker pense que devant de tels faits, avant d'entreprendre la suppression brusque, il serait utile de réduire la dose de luxe propre à ces toxicomanies et seulement plus tard faire la suppression brusque.

Malheureusement, comme le constate l'auteur lui-même, les 10 malades n'ont été observés que pendant peu de temps, de 1 à 10 jours et il est impossible de juger de l'avenir des malades, généralement récidivistes. Piker déclare en effet que chez aucun de ses malades il n'a pu provoquer d'amélioration physique, test de la guérison, et lutter contre les facteurs psychologiques qui poussent ces malades à la toxicomanie et à la récidive.

Le traitement des toxicomanies par l'insuline.

Par Chen, Cheng et Lyman, de Peiping (Chine) (1)

L'emploi de l'insuline dans la cure des toxicomanies à l'avantage de diminuer la durée de la période de besoin et d'en atténuer les douleurs.

Le traitement consiste dans la suppression brusque de tout produit opiacé, dans l'emploi d'insuline à doses élevées, associée à un peu de gardénal tout en assurant une alimentation abondante pour lutter contre les accidents éventuels d'hypoglycémie. Les doses de 20 à 30 unités toutes les 3 heures sont en général nécessaires. Pendant la cure on constate des modifications biologiques du sang, outre une hypoglycémie marquée, on note une tendance vers l'alcalose, des modifications des graisses sanguines, une réduction de calcium et du potassium sanguin.

La conséquence d'une bonne cure est une reprise de l'alimentation avec exacerbation de l'appétit : certains malades ont de véritables fringales. En réalité cette reprise alimentaire peut être considérée comme le véritable critérium d'une cure solide et de la guérison.

(1) *Journal of Nervous and mental Diseases*, mars 1936, n° 3, p. 281.

L'insuline dans la stupeur catatonique.

Par Charlotte MUNN, d'Orangeburg (1)

Sans recourir aux doses élevées d'insuline qui entraînent les accidents d'hypoglycémie, Charlotte MUNN a traité 5 catatoniques par l'insuline donnée à la dose de 30 unités par jour pendant 40 jours. 2 malades n'ont pas été modifiés; dans les 3 autres cas on observa quelques améliorations, qui, d'après l'auteur, ne paraissent pas devoir être attribués à l'insuline.

Dans ces derniers mois on a essayé de traiter certaines formes de démence précoce par l'insuline à hautes doses amenant un choc et même un coma par hypoglycémie. Ces essais nous paraissent encore trop incertains pour pouvoir avoir une opinion sur cette nouvelle méthode thérapeutique.

La vagotonine dans les états anxieux.

Par M. le Dr GARDIEN-JOURD'HEUIL (2)

La vagotonine, hormone pancréatique spéciale, a été isolée par le D. SANTENOISE, qui, expérimentalement, a montré son action sur l'activité fonctionnelle du nerf vague. Mme GARDIEN-JOURD'HEUIL a, sous la direction de A. et D. SANTENOISE, de DESRUELLES étudié dans une monographie importante l'action de la vagotonine dans les états anxieux. Les premiers essais thérapeutiques furent faits par COMBEMALE et DESCHILDRE.

Les doses ont été en général de 20 mgr. par injections, avec une injection quotidienne, la série comprend en général 20 injections. Il vaut mieux faire les injections intramusculaires. On ne note que des incidents bénins (quelques malaises et quelques réactions érythémateuses).

Les résultats sont à noter : l'action de la vagotonine ne se manifeste pas dans les états dépressifs de la psychose maniaque dépressive ou de la mélancolie d'évolution.

La vagotonine est au contraire indiquée chez les malades anxieux hyperémotifs, sujets sympathicotoniques. On voit disparaître chez eux toute une série de manifestations pénibles : crampes, spasmes, céphalies, tachycardies. L'état physique s'améliore en même temps que l'état mental. L'anxiété diminue

(1) *Archive of Neurology and Psychiatry*, volume XXXIV, n° 2, août 1935, p. 262.
(2) *Thèse de Lyon*, 1935, un volume, chez Georges Thomas (Nancy).

et peut disparaître en même temps que s'atténuent les troubles si pénible de la cœnesthésie.

***

V. — ESSAIS THERAPEUTIQUES EN PSYCHIATRIE

Le traitement de l'alcoolisme par l'intolérance provoquée.

Par MARTIMOR et MAILLEFER (1)

Deux étapes sont à franchir dans le traitement des troubles mentaux liés à l'alcoolisme : l'étape initiale de cure des troubles mentaux de l'alcoolisme aigu ou subaigu : c'est celle qui est couramment pratiquée par les moyens usuels, la deuxième étape, pour supprimer l'état de besoin et les récidives habituelles de l'alcoolisme a donné lieu à quelques tentatives thérapeutiques d'ailleurs inefficaces ou dangereuses.

A la sortie de l'asile, l'alcoolique guéri de son accès retombe dans un milieu où la consommation du vin et des spiritueux « est élevée à la hauteur d'un rite social ».

MARTIMOR et MAILLEFER ont utilisé une méthode qui met en œuvre un réflexe conditionnel destiné à provoquer une répulsion pour les boissons alcoolisées.

Deux procédés ont été employés : l'auto-hémothérapie et le vin à l'ipéca.

L'auto-hémothérapie a été utilisée chez des malades sevrés de leurs bouffées aiguës : injection d'une certaine quantité de vin suivie d'une ponction veineuse et réinjection de 10 c.c. de sang intramusculaire. Plusieurs malades au bout de quelques jours éprouvaient une répulsion pour le vin, mais les résultats ont paru inconstants aux auteurs : aussi ont-ils donné à leurs malades le matin à jeun du vin additionné, à l'insu des buveurs, de quarante centigrammes d'ipéca.

Très vite les malades éprouvaient des désordres, et un état nauséeux. Pour éviter toute supercherie, l'injection du vin à l'ipéca nécessite d'être surveillée.

Après quelques semaines un essai est fait à l'insu du malade avec du vin pur, or le sujet manifeste les mêmes accidents qu'avec le vin à l'ipéca.

(1) *Progrès Médical*, n° 17, 25 avril 1936, p. 685.

Plusieurs malades après leur sortie de l'asile paraissent avoir conservé leur répulsion au vin et n'ont pas repris pendant assez longtemps leurs habitudes d'intempérance.

Les premières tentatives opératoires dans le traitement de certaines psychoses.

Par Egas Moniz (1)

Egas Moniz au début de ce travail insiste sur le fait qu'il s'agit d'un essai de psychochirurgie; il base ses tentatives sur une observation de Dandy et Richard Breckner où une ablation des deux lobes frontaux, quoique amenant des désordres psychiques d'importance, a permis au malade de conserver une grande part de son activité mentale.

Egas Moniz localise à la partie toute antérieure de la région frontale, du lobe préfrontal la zone d'action psychochirurgicale : l'expérimentation chez l'animal est peu instructive. Jacobsen sur le chimpanzé considère que l'ablation bilatérale frontale entraîne chez l'animal des troubles du comportement. Chez l'homme l'étude des blessures de guerre a révélé que les lésions bilatérales entraînaient des troubles de l'attention et des fonctions d'association. De même les tumeurs frontales s'accompagnent le plus souvent de troubles psychiques (H. Baruk). D'après Clovis Vincent l'ablation unilatérale d'un lobe frontal n'entraîne pas de troubles psychiques nets, il y a suppléance par le lobe du côté opposé.

Egas Moniz pense que dans certaines psychoses il faut détruire les connexions cellulaires, spécialement celles qui sont liées aux lobes frontaux.

Moniz a recours soit à l'alcoolisation du centre ovale au niveau des lobes préfrontaux, soit à une section chirurgicale à l'aide d'un petit leucotome, introduit par la trépanation et dont il décrit le maniement.

Les malades opérés étaient presque tous des sujets chroniques d'asile. 20 cas ont été opérés : sur 7 cas d'états dépressifs on a observé des résultats favorables dans 5 cas, dans la manie et dans la schizophrénie les résultats favorables sont très peu nombreux et dans l'ensemble il n'y a pas de modifications.

Il faudra, semble-t-il, un recul de temps un peu plus long

(1) *L'Encéphale*, XXXI[e] année, juin 1936, 2[e] volume, fasc. I, 29.

pour apprécier les résultats de telles tentatives; les cas de mélancolie ne constituent d'ailleurs pas des faits tout à fait démonstratifs.

Les tentatives de Egas Moniz n'ont été suivies d'aucune suite opératoire fâcheuse, à part quelques troubles sphinctériens transitoires, l'état mental n'aurait été dans aucun cas aggravé par l'intervention.

Il faudra de toute façon de nombreux faits prudemment observés et opérés, pour avoir une opinion judicieuse sur l'avenir de la jeune psychochirurgie.

TRAITEMENT DES PARAPLÉGIES POTTIQUES

PAR

DECHAUME-MONTCHARMONT

Interne des Hôpitaux de Paris et de l'Hôpital maritime de Berck.

De 1890 à 1900 le mal de Pott subit de rudes assauts.

Le redressement brusqué des gibbosités devient l'objet de discussions fréquentes.

Ménard-Chipault s'attaquent aux paraplégies.

Les tentatives de suppression des cyphoses sont vite jugées. Mais le traitement des paraplégies reste encore aujourd'hui d'actualité.

En 1925 Mme Sorrel-Déjerine synthétise dans son remarquable travail les opinions qu'elle défend avec M. Sorrel depuis la guerre.

Elle oppose deux schémas cliniques de paraplégies attribuant à chacun une étiologie et un pronostic différents.

Elle insiste sur l'inutilité et le danger des interventions de tous ordres dirigées contre la cause des paraplégies.

Elle accorde toute sa faveur à la méthode orthopédique non sanglante et apporte des preuves impressionnantes du bien-fondé de sa thèse.

Au lieu de couper court aux controverses, Mme Sorrel-Déjerine déchaîne les contradicteurs. Chacun apporte de brillants succès opératoires. Et chacun, reconnaissons-le, se montre intransigeant et exclusif.

Actuellement les partis restent sur leurs positions mais savent se faire des concessions. Certains chirurgiens autrefois protagonistes d'une thérapeutique et d'autres, nouveaux venus dans les débats, font preuve d'éclectisme, accordant leur préférence à des méthodes variées suivant les cas d'espèces qu'ils cherchent à individualiser.

On étudiera d'abord les diverses étiologies de Paraplégies Pottiques.

On envisagera ensuite les méthodes d'investigation permettant de retrouver l'étiologie d'une paraplégie.

On exposera enfin les traitements dirigés contre les paraplégies.

Au cours du mal de Pott une *myélite* isolée, sans phénomène de compression, peut engendrer une paraplégie. Cette éventualité reste un sujet de publication. Des faits de cet ordre ont été relatés dans les observations de Déjerine et Thomas, Thomas et Hauser, Déjerine et Theoari, Pierre Marie et Foix, Garnier et Cathala. Ils demeurent au-dessus des ressources thérapeutiques.

Les compressions sont les causes habituelles des paraplégies. Dans l'immense majorité des cas ce sont des abcès.

La compression osseuse subit des fortunes diverses.

Il y a plus d'un siècle Olivier d'Angers pense que *l'inflexion vertébrale* écrase progressivement la moelle. On invoque également la compression antérieure par le tassement angulaire du rachis, *vive arête* où la moelle se tend comme sur un chevalet. Puis Ménard admet que l'intégrité constante des pédicules empêche le canal de s'aplatir d'avant en arrière : « La moelle y reste au large ». Ménard retient cependant qu'un séquestre repoussé en arrière peut fortement comprimer la moelle. Il en rapporte deux exemples, causes d'échec de costo-transversectomie. Mme Sorrel-Déjerine y ajoute une seule observation semblable. Butler dans son étude fait part d'un cas de Calvé.

Aujourd'hui la compression osseuse retrouve la vedette :

Girdlestone, Lefort, en collaboration avec Baudelot et dans la thèse de son élève Hubert, en notent la fréquence surprenante. Sorrel lui-même en rapporte 9 observations sur 38 paraplégies en 1933. Fontaine et Lewitt en 1934 en présentent un nouveau cas.

Ces faits méritent d'être attentivement considérés.

On décèle évidemment la fréquence des compressions antérieures. Mais on individualise aussi un mode particulier de compression postérieure dont on devine l'intérêt chirurgical.

Fontaine et Lewitt obtiennent un succès opératoire en libérant par laminectomie une moelle étranglée en arrière au niveau de la lordose sus-jacente à une gibbosité.

Girdlestone relate l'histoire d'une paraplégie par compression postérieure en regard des deux lordoses sus et sous-jacentes à la cyphose.

Dans la thèse d'Hubert on peut lire huit cas de compression osseuse évidente produites par les pédicules ou les lames qui enserraient la moelle comme dans un étau. En 1935 Lefort et Ingelrans publient deux nouvelles guérisons par laminectomie de compression osseuse.

Sorrel décrit, outre la compression par séquestre ou vive arête, une compression postérieure par télescopage vertébral, l'arc postérieur d'une vertèbre refoulé au devant de l'arc sus-jacent rétrécit en arrière le calibre du canal rachidien.

Butler et Seddon mettent en lumière des mécanismes variés : l'écrasement médullaire par dislocation vertébral avec chevauchement de la colonne sus-jacente au Mal de Pott en avant ou en arrière du foyer; le tassement brusque, en « accordéon », d'une vertèbre pottique expulsant son contenu caséeux, fongueux, voire osseux, contre la moelle.

L'intervention n'est évidemment pas tentée contre ces dernières variétés de compression. Par contre Seddon ne partage pas le pessimisme de Sorrel vis-à-vis des interventions pour séquestres qui lui semblent extirpables par costo-transversectomie. Il engage même Norman Copener à abraser une vive arête chez un Pottique guéri depuis 30 ans, mais paraplégique depuis 6 mois. L'opération fut suivie de succès.

La pachyméningite reconnue déjà par Michaud, son créateur avec Charcot, comme une végétation durable « de contagion » au voisinage de l'abcès est tenue actuellement comme un phénomène exceptionnel. Ménard dissocie l'abcès du sac dural rigoureusement intact. Sorrel dans son ouvrage sur les Tuberculoses ostéo-articulaires signale qu'on peut toujours cliver abcès et dure-mère. Butler et Seddon dans leur étude de 188 paraplégies pottiques n'ont jamais rencontré de pachyméningite.

A la pachyméningite on tend à substituer la notion **d'épidurite**. Les séquelles cicatricielles des fongosités péridurales conditionnent parfois des paraplégies. Cette constatation n'est pas nouvelle et Jaboulay en 1894, à l'exemple de Mac Ewen et Thorburn a vu, au cours d'une laminectomie, une plaque fibreuse extra-méningée, vestige scléreux des fongosités laissant intactes dure-mère et moelle. Un compte rendu nécropsique de Chipault expose un cas analogue.

Plusieurs observations de la thèse d'Hubert semblent se rattacher à ces faits.

M. Petit-Dutaillis, en juillet 1934, à la Soc. de Ch., attire

l'attention sur la possibilité de libérer la moelle de ces formations fibreuses développées dans l'espace épidural.

La chirurgie permettrait parfois de débrider la moelle par section de la virole d'épidurite comme elle permet de la libérer d'épidurite non bacillaire (CHAVANY, DAVID, *Paris Médical*, 28 décembre 1935).

Les abcès enfin sont dans la règle responsables des paraplégies pottiques.

Les abcès dorsaux sus-diaphragmatiques n'ont pas le loisir de s'échapper loin du rachis comme les abcès lombaires qui se frayent un chemin dans les gaines du psoas. Ils s'étalent rarement à la face interne de la cage thoracique entre plèvre et paroi. Ils ne s'insinuent guère dans les espaces intercostaux. Ils se développent donc au contact permanent du foyer pottique aussi bien sur la face médullaire qu'autour de la surface endothoracique des corps vertébraux. Leur augmentation de volume est alors éventuellement un agent de compression intrarachidien.

A l'intérieur du canal rachidien, ils restent enkystés, séparés de la dure-mère par le ligament vertébral; ou bien après être devenus sous-ligamentaires ils contournent latéralement le sac dural pour fuser en arrière.

Ces notions de fusées rétromédullaires, de communications entre poches intra et extra-rachidiennes, dont MÉNARD ne parle pas, sont maintenant bien établies par Mme SORREL-DÉJERINE et M. SORREL.

C'est pourquoi M. SORREL prétend que la communication entre les poches est souvent coupée. BUTLER après bien d'autres rappelle que la poche extra-vertébrale rigide, déjà pleine, est un déversoir très problématique pour l'évacuation du pus ou des fongosités intravertébrales. Il avance même que, si la communication est libre, cette poche, comprimée à chaque inspiration, donne sur la moelle un coup de bélier, en exprimant son contenu dans le canal rachidien.

Ces considérations incitent beaucoup de chirurgiens à vider ces abcès par ponctions ou par interventions sanglantes.

Ces questions d'abstention ou d'intervention en face des paraplégies par abcès sont depuis longtemps débattues. Elles méritent de l'être, puisque de ces discussions se dégagera peut-être un code thérapeutique universellement admis. Ce jour-là, le traitement des paraplégies pottiques serait en grande partie réglé, étant donné qu'elles ressortissent pour la plupart aux abcès.

La compression par abcès s'exerce selon des modalités variables avec les auteurs.

M. et Mme Sorrel n'admettent pas que l'abcès écrase directement la moelle.

A son premier stade d'œdème comme à un stade ultérieur d'organisation définitive, l'abcès provoque une perturbation des circulations sanguine (Kahler) et lymphatique (Fichler-Hassinn) de la moelle.

En 1923, Purves Stewart et Riddoch au congrès de Neurologie de Paris concluent que l'ischémie et l'engorgement veineux et lymphatique de la moelle (septique pour Schmaus) engendrent une myélite.

Les désordres vasculaires sont à eux seuls graves de conséquence. Même si on soupçonne l'action directe d'un abcès sur la moelle, il faut retenir le rôle souvent plus pernicieux des troubles circulatoires.

A cet égard Butler reproduit dans son article une pièce anatomique particulièrement évocatrice. Un simple coup d'œil retrouve facilement sur cette planche un abcès en bague autour de la moelle, mais un examen plus précis montre que la moelle n'est pas étranglée au niveau de l'abcès. Les troubles vasculaires sont ici même la cause de la paraplégie.

Si tous les chirurgiens sont forcément convaincus de la grande fréquence des troubles vasculaires, beaucoup reconnaissent en outre un processus de compression directe sur la moelle, à l'origine des paraplégies.

Anatomiquement on retrouve des moelles indiscutablement déprimées ou étranglées par des abcès (Ménard, Tixier, de Sèze)

La moelle retenue par ses racines s'écrase elle-même sur un abcès antérieur.

L'arrêt du lipiodol, les blocages sus-arachnoïdiens révélés par la manœuvre de Stookey sont, pour la plupart des auteurs (Leriche, *Soc. Méd.*, février 1929), les preuves certaines d'une compression médullaire.

L'efficacité de plusieurs interventions est enfin le critérium d'une compression supprimée par l'acte chirurgical (Petit-Dutaillis).

***

Telles sont les causes de compression et leurs modalités d'action.

Il est extrêmement difficile de préciser avec les moyens d'exploration clinique ou radiologique à quelle étiologie exacte ressortit une paraplégie.

Mme Sorrel-Dejerine a le très grand mérite de dégager de la complexité des observations un schéma :

I. — Les paraplégies précoces rapidement installées sont dues à des abcès.

Elles sont parfois mortelles.

Elles subissent ordinairement le sort des abcès.

Si l'œdème périfocal n'aboutit pas à une collection caséeuse, sa régression se manifeste vite par la disposition de la paraplégie qui n'est alors que transitoire.

Si l'abcès évolue, il faut attendre sa guérison, normalement 18 mois ou 2 ans, pour voir guérir la paraplégie elle-même.

II. — Les paraplégies tardivement apparues et lentement complétées sont rattachées à la pachyméningite externe. Elles sont de toutes façons incurables.

M. Calvé dans son livre paru en 1935 prétend qu'« il faut faire table rase de cette théorie sédnisante, mais erronée », que l'abcès se retrouve tout aussi bien dans les formes dites incurables. En effet, un grand nombre d'observations rapporte déjà depuis Ménard des guérisons après intervention pour paraplégie ancienne avec abcès.

D'autre part on voit maintenant accorder une place plus importante qu'autrefois à la compression osseuse.

La radio fournit presque toujours des signes de plus grande certitude que la clinique. Mais il est spécialement délicat d'apprécier la part de responsabilité d'une compression osseuse sur les films radiologiques.

Si on hésite sur l'étiologie osseuse de la paraplégie d'un gibbeux pottique il ne faut pas trop compter sur les épreuves lipiodolées qui montrent un arrêt de l'huile opaque chez certains cyphotiques paraplégiques ou non (Butler).

En somme invoquant la raison de fréquence, on pense habituellement que les paraplégies sont dues à un abcès.

On doit néanmoins rechercher la possibilité d'autres étiologies : épidurites et compressions osseuses postérieures sont plus souvent retrouvées ces dernières années.

*
**

On essaie de déterminer la cause d'une paraplégie pour porter un pronostic et pour choisir une thérapeutique.

En effet plusieurs chirurgiens ne sont pas systématiquement abstentionnistes.

Pour eux plaident des faits cliniques : Ménard, à la suite de Bouvier et d'anciens auteurs, remarque l'absence de paraplégies chez les pottiques fistulisés. Ceci l'engage à évacuer les abcès.

Les observations de Souques (1923) et de Froment (Lyon, 1925) sont des témoignages de la disparition brusque des phénomènes paraplégiques après la rupture spontanée d'abcès.

Les acquisitions nouvelles de compressions osseuses postérieures facilement accessibles, d'épidurites chirurgicalement extirpables sont autant d'arguments qui justifient l'opération lorsqu'une tentative loyale de décubitus n'améliore pas le malade au terme de 6 mois ou un an (Vuillet-Lefort).

Des travaux de Sancert et Boin il ressort que la récupération est fonction de la durée et des conséquences anatomiques de la compression. Il serait donc préférable de surseoir à l'intervention.

Enfin les interventions sont aujourd'hui facilitées par la possibilité de localiser nettement l'étage de la compression. Mises à part quelques déficiences radiologiques, envisagées plus haut, le repérage des fuseaux de décollement périvertébraux, le niveau d'arrêt du lipiodol renseignent avec précision sur le siège de la compression.

Ménard le suspectait à l'aide d'examen neurologique et de la percussion (abcès).

*
**

Deux ordres d'intervention s'offrent à étudier. Les unes visent à décomprimer directement la moelle : laminectomie, costo-transversectomie, ponction. Les autres se proposent de guérir la paraplégie, au nom de mécanismes agissant directement sur la moelle : ostéosynthèse vertébrale et accessoirement sympathectomie.

Les laminectomies sont parfois sévèrement jugées. Seddon les qualifie d'un terme virulent : elles sont « appalling », c'est-à-dire catastrophiques. Ménard-Sorrel les considère irrationnelles, dangereuses. 14 laminectomies de Denke se terminent par la mort. D'autres par contre ne rapportent que des guérisons à leur actif. Elles semblent efficaces quand elles s'attaquent à un obstacle postérieur rétromédullaire.

Depuis longtemps on pratique des laminectomies pour Mal de Pott postérieur. Les Allemands TILLMANS (1903), BORCHERS, NUREDDIN, PELS-LENDSEN, et l'Américain SHARPE effectuent les laminectomies pour Mal postérieur même sans paraplégie. Ils empêchent, disent-ils, la carie du corps vertébral.

Outre les vieux succès de THORBURN, TRENDELENBURG, PIRKIN, on peut citer : l'observation de SICARD et GUTMANN (1912) où une laminectomie supprime une compression caséeuse postérieure et entraîne la guérison.

Les observations de LEFORT détaillées dans la thèse d'HUBERT prouvent que les laminectomies permettent l'extirpation d'épidurites (PETIT-DUTAILLIS) et détruisent les compressions osseuses postérieures comme LEFORT et INGELRANS viennent à nouveau de le confirmer (2 cas 1935).

Les chirurgiens de Strasbourg eux aussi entreprennent des laminectomies. Pour pallier à la suppression de la colonne postérieure, en regard du foyer pottique des corps vertébraux, LERICHE, GIRDLESTONE, HIBBS, demandent qu'on place deux greffons latéraux derrière les apophyses transverses au niveau de la laminectomie. Ainsi persuadé de l'innocuité de la méthode LERICHE parle même de laminectomie exploratrice. JUNG expose un succès de cette technique en février 1936 à l'Académie de chirurgie.

Rappelons que FRASER a tenté le débridement par une simple *laminectomie bilatérale*, en sorte qu'on ne redoute pas l'effondrement rachidien. La communication de FRASER est demeurée sans lendemain depuis 13 ans.

A la lecture de ces bons résultats on est étonné du mauvais sort réservé aux laminectomies par plusieurs chirurgiens. Ce fait s'explique pour deux raisons : souvent les laminectomies sont timorées : lorsque l'indication est nettement établie, l'opération n'est véritablement terminée qu'après réapparition des battements de la méninge.

Souvent aussi des laminectomies sont tentées contre des abcès antémédullaires. Ce sont des sources de déboires. La thérapeutique des abcès encore indécise paraît s'orienter vers des procédés moins dangereux, en l'occurence.

La costo-transversectomie est la voie d'abord latérale de l'abcès, que MÉNARD a imaginée, réalisée avec succès 13 fois sur 23 opérés et qu'il a finalement abandonnée.

C'est une opération moins choquante que la laminectomie.

A condition de laisser la plaie débridée à une extrémité, elle assure un bon drainage.

Reprise par Jackson CLARKE, WASSILIEW, STEINDLER, GIRDLESTONE, elle a donné de grandes satisfactions à ces auteurs qui consolident ses bons effets en prolongeant l'immobilisation du malade. Malheureusement elle entraîne la formation inévitable d'une fistule. SEDDON a exécuté 9 costo avec succès sur 11 opérés. Il croit que c'est probablement la meilleure intervention proposée pour l'évacuation des abcès. Loin de redouter la fistule il prétend que c'est une bonne chose et qu'elle se ferme quand le Pott guérit.

Nous avouons ne pas comprendre ce paradoxe. C'est pour remédier à la fistulisation qu'on a suggéré de substituer des **ponctions** à la costo ou de combiner les deux méthodes.

En 1922 CALVÉ propose le *cathétérisme de l'espace antémédullaire* au moyen d'un trocart courbe introduit par le trou de conjugaison. Cette manœuvre exige une habileté telle que M. DELBET l'estime « au-dessus de ses forces »; elle est d'après M. SORREL dangereuse pour le paquet vasculo-nerveux du trou de conjugaison. Dix ans plus tard CALVÉ expose les résultats de 67 ponctions. Il est toujours passé sans aucun incident. Sur onze paraplégies rebelles au traitement orthopédique prolongé, 7 ont guéri après ponction. CALVÉ admet qu'il n'est pas tout à fait nécessaire de retirer du pus par le trocart qui, de toutes façons, crée une voie de détente en ouvrant la paroi de l'abcès.

En 1924, VALTANCOLI pratique la *ponction de l'abcès médiastinal.* Il repère la poche sous diverses incidences de rayons X, au besoin après ingestion de baryte. Puis à travers l'espace intercostal près de son extrémité rachidienne il vise avec un long trocart la ligne médiane en avant des corps vertébraux. Ce procédé inoffensif, même pour l'aorte, avait guéri deux malades de VALTANCOLI en 1924. Nous avons vu souvent exécuter ces ponctions à Berck, elles nous ont paru faciles et parfois efficaces.

MM. MASSART et DUCROQUET vers 1929 décrivent une opération mixte. Après repérage du côté et du niveau les plus accessibles de l'abcès, ils font une costo-transversectomie. Mais ils se gardent bien d'ouvrir l'abcès, ils ponctionnent la poche médiastinale qu'ils ont sous les yeux. Cette voie d'abord de l'abcès prérachidien est parfois une « véritable intervention d'urgence » (RICHARD).

En résumé, depuis Ménard les auteurs se sont ingéniés à évacuer les abcès en évitant l'écueil redoutable des fistules. Parmi ces ponctions, celle de Calvé est sans doute la plus satisfaisante; la ponction médiastinale beaucoup plus facile est elle aussi un traitement logique, si une communication suffisante entre les deux poches permet d'évacuer l'abcès intrarachidien quand on vide l'abcès prévertébral.

*
**

La dernière venue des thérapeutiques chirurgicales opposées aux paraplégies pottiques, est la **gangliectomie sympathique lombaire.** Elle s'adresse aux troubles circulatoires corollaires des *abcès*. Diez estime que la tension des abcès intrarachidiens, incapable de comprimer la moelle, est cependant suffisante pour provoquer l'ischémie capillaire. En augmentant le débit capillaire on peut vaincre cette oblitération, supprimer l'ischémie et rétablir le cycle normal de l'irrigation médullaire. La gangliectomie lombaire réalise, paraît-il, ces conditions, même si la paraplégie relève d'un abcès dorsal, grâce aux anastomoses par inoculation des arêtes spinales. Les échecs complets de cette intervention dans les états myotoniques (Kasumof), seraient la preuve qu'elle n'agit pas en supprimant le tonus musculaire (Rayle et Sydney).

D'ailleurs, en même temps que l'hypertonie, régressent l'anesthésie et les réflexes d'automatisme médullaire. C'est à Buenos-Ayres que cette thérapeutique s'est couronnée de succès. Diez affirme qu'elle entraîne des guérisons constantes, rapides, définitives.

Au Congrès du Caire 1935, Chassiné apporte sa statistique de sympathectomies, l'une d'entre elles exécutée pour paraplégie pottique aboutit à un échec. L'expérience européenne est nulle, on ne peut porter un jugement sur la méthode.

L'ostéosynthèse vertébrale universellement reconnue indispensable au traitement du Mal de Pott, du moins chez l'adulte, est considérée par beaucoup d'auteurs comme thérapeutique des paraplégies.

Dès 1914 Davidson aux Etats-Unis signale qu'une greffe d'Albee est suivie de la guérison d'une paraplégie. Puis viennent les publications de Hibbs, Albee, Henderson.

En France il faut citer parmi quelques belles observations:

Celle de Patel et Cheyssel qui guérissent à l'aide d'une

ostéosynthèse une paraplégie soumise en vain au décubitus pendant 9 ans;

Celle de Leriche et Barré qui voient disparaître une quadriplégie après greffe d'Albee;

Celle de notre maître le Dr Richard qui présente en 1928 une malade en parfait état. Greffée depuis un an, sa paraplégie, vieille de 6 ans 1/2 a complètement rétrocédé. A son propos M. Richard écrit en 1933 que cette heureuse évolution « s'est répétée à plusieurs reprises pour des malades analogues ».

Il est vrai qu'on oppose des échecs retentissants à tous ces brillants résultats.

Il n'en reste pas moins que Leriche relate dans son traité de thérapeutique chirurgicale des statistiques séduisantes: 70 % de paraplégies guéries par la greffe d'Albee chez Kopp.

Il avoue en outre que l'ostéosynthèse fixant le rachis, mieux que ne saurait le faire l'immobilisation simple, favorise la régression de l'œdème, des troubles circulatoires, voire même des abcès Bien entendu l'ostéosynthèse n'est pratiquée que s'il n'existe pas de contre-indications cutanées ou viscérales. De toutes façons la paraplégie loin d'être une contre-indication serait un argument en faveur de la greffe.

On admet d'autre part que la greffe (n'étant pas toujours efficace) n'exclut en rien les autres traitements: ponction et surtout décubitus. Quelle que soit l'intervention dirigée contre un Mal de Pott, ou ses complications elle ne supprime jamais l'immobilisation. Après la greffe, le lever n'est autorisé que vers le 6e mois dans les cas favorables.

***

M. Sorrel qui a d'abord espéré beaucoup du traitement sanglant (Réponse à M. Leriche 1929) est devenu systématiquement abstentionniste.

Contre les abcès: laminectomie, ponctions, ostéosynthèse, sont inutiles voire dangereuses; seule la costo-transversectomie est efficace. Mais son drainage nécessairement prolongé expose aux terribles dangers de l'infection secondaire.

Contre les compressions osseuses: l'ablation des séquestres est impossible; la section de l'os postérieur n'amène aucune amélioration s'il y a à la fois compression, torsion de l'axe médullaire, changeant de direction, plicature.

Même dans les formes cliniquement et radiologiquement pseu-

do-tumorales l'abstention est de rigueur. L'échec opératoire de Vincent et Darquier, le succès du décubitus plâtré dans le cas de Paulian viennent entre autres étayer l'opinion de Sorrel.

*
**

Au terme de cet article on est impressionné par les divergences qui séparent catégoriquement les chirurgiens les plus qualifiés en la matière.

Quelle thérapeutique choisir?

Vouloir adopter une attitude c'est s'attirer à coup sûr les critiques souvent acerbes des uns et des autres.

En présence d'un pottique paraplégié un traitement de base indiscuté s'impose; le décubitus sur lit de Berck.

Si on est assuré de l'absence de compression osseuse ou épidurale l'ostéosynthèse est capable, chez l'adulte, de compléter favorablement cette immobilisation et d'en abréger la longue durée.

Dans la majorité des cas l'immobilisation entraîne la régression des phénomènes paraplégiques.

Il est toujours loisible de pratiquer, ou faire pratiquer par des spécialistes, des ponctions antémédullaires et médiastinales.

Lorsque décubitus et ponctions sont restés vains, on est en droit de se reporter aux décisions thérapeutiques brièvement formulées par M. Delbet (1929) et Petit-Dutaillis (1934).

Dans les cas avec fortes gibbosités (compression osseuse sérieusement soupçonnée) Petit-Dutaillis serait tenté d'opérer vers le 6e mois. Pour les autres cas il n'interviendrait qu'après 18 mois d'échec du décubitus.

Dans les paraplégies à début lentement progressif et tardives, en dépit des conclusions pessimistes de Mme Sorrel-Déjerine, il serait délibérément interventionniste. Ménard, Trendelenburg, Vuillet ont vu leurs efforts couronnés de succès chez de très anciens paraplégiques.

*
**

Delbet qui obtint des résultats variables chez différents opérés, se demande si on n'a pas été trop abstentionniste. Il s'oppose à ce qu'on opère les paraplégies spasmodiques en flexion.

Il ne voit pas d'objection à opérer les paralysies spasmo-

diques en extension et les paralysies dites flasquo-spasmodiques.

Dans l'ensemble nous voici ramenés aux préceptes que Lloyd et Sobolenski formulaient vers 1891-1892.

Si le décubitus ne provoque aucune amélioration en une année ou deux, l'intervention est justifiée.

*
**

Avec ces différences considérables qu'aujourd'hui on localise presque toujours avec précision la compression et que les chirurgies rachidienne et médullaire ont atteint un degré voisin de la perfection.

QUELQUES CONSIDÉRATIONS SUR LE TRAITEMENT DES ANOREXIES MENTALES

PAR

Noël PÉRON

Il n'est guère d'états mentaux plus délicats à traiter que les syndromes de l'anorexie mentale. Affection essentiellement psychique, se présentant sous un masque organique, l'anorexie mentale s'observe chez des malades, des femmes en général paraissant intellectuellement normales, qui ne manquent pas d'incriminer un substratum organique à leurs troubles, encouragées d'ailleurs dans cette conviction par un entourage approbateur.

L'anorexie mentale, isolée initialement par SOLLIER au Congrès de Bordeaux de 1895, est caractérisée en effet par deux éléments : *l'anorexie* conditionnée par un *état mental particulier*, elle est actuellement assimilable à l'anorexie hystérique qui au moment de la description de SOLLIER était admise en pathologie : elle est en effet curable sous l'influence de la suggestion. Il ne s'agit pas là d'une cure rapide et immédiate, comme dans les paralysies du pithiatisme par exemple, mais d'un traitement prolongé où grâce à l'influence suggestive, on lutte et on triomphe du déficit de la nutrition.

La fréquence de l'anorexie mentale nous paraît indéniable : on sait que l'affection frappe surtout chez les jeunes filles ou les jeunes femmes, présentant un terrain nerveux prédisposé : de souche névropathique, elles se présentent souvent comme des obsédées constitutionnelles ou comme des hypocondriaques. On note très souvent chez elle des troubles digestifs discrets, à type d'aérophagie, de spasmes. Sur ce terrain une cause déclanchante provoque peu à peu des troubles de l'alimentation qui sont à la base du syndrome : les causes sont multiples et variables : l'émotion joue un rôle certain : un choc affectif,

une rupture sentimentale sont souvent notés; quelquefois il s'agit d'une réaction de défense, d'une forme de chantage comme nous l'avons vu à la période scolaire chez des élèves désireux de quitter un établissement. Les préoccupations esthétiques, l'embonpoint fréquent de la nubilité peuvent être le point de départ de la restriction alimentaire.

Mais le mode de début à type digestif est le plus fréquent et il est important à dépister ainsi que le rôle fréquent de la suggestibilité d'ordre médical : des troubles digestifs discrets, quelques troubles du transit intestinal, spasmes gastriques ou intestinaux, une constipation habituelle entraîneront des douleurs vagues, en général en rapport avec l'alimentation. La malade consulte, reçoit un traitement banal et un régime qui marque la première étape de la restriction alimentaire.

Non soulagée, la malade sollicite de nouveaux examens, des analyses diverses, montrant souvent de légères anomalies, qui, interprétée par les sujets dans un sens péjoratif aideront au travail de cristallisation du syndrome; une radioscopie révélera un pylore un peu spasmé, de l'aérophagie, de l'aérocolie. On parle de ptose, d'appendicite, de périviscérite, beaucoup de malades sollicitent le soulagement chirurgical : l'appendicectomie est très souvent pratiquée sans amener de soulagement. La restriction alimentaire s'installe. Le poids commence à baisser, la famille et l'entourage s'inquiètent et la malade devient un vrai centre d'attraction et en quelques mois le tableau classique de l'anorexie mentale est constitué.

Le poids a baissé de 10 à 30 kg., malgré les médications, les régimes, les fortifiants. Les troubles digestifs sont de règle, bien que les malades déclarent que lorsqu'elles ne mangent pas, elles souffrent moins. Le vomissement se fait en quelque sorte à la demande. L'aspect général est typique : c'est une cachexie diffuse sans anémie; les malades ont perdu tout panicule adipeux, la peau paraît collée sur les os; les masses graisseuses ont disparu, la peau est sèche, la pilosité développée. La langue est sèche, l'haleine souvent acétonique, le ventre déprimé en bateau, la constipation opiniâtre. Les urines sont rares, le pouls rapide, la tension basse, la température centrale abaissée. Il y a suppression habituelle des règles. Malgré la formidable maigreur la malade paraît supporter cet état de façon paradoxale; elle a conservé une activité subnormale et elle paraît apparemment indifférente à son état. Elle oppose avec ténacité une résistance aux efforts familiaux concernant l'ali-

mentation. L'entourage d'ailleurs joue souvent le rôle le plus néfaste; il entretient le défaut d'alimentation par des attentions déplacées, par des conseils inopportuns; il s'oppose, comme la malade elle-même, à la seule tentative rationnelle, *à l'isolement.*

DÉJERINE avait particulièrement insisté sur la base fondamentale du traitement des anorexies mentales : l'isolement avec reprise progressive de l'alimentation : « La guérison est facile à obtenir par l'isolement et la psychothérapie » (DÉJERINE). L'importance du diagnostic et du traitement approprié est capitale : l'anorexie mentale livrée à elle-même est, tôt ou tard, une maladie mortelle, les malades succombant aux progrès de l'inanition ou à une infection intercurrente : la tuberculose est très fréquemment notée et elle évolue rapidement.

L'isolement de telles malades est *la mesure la plus importante*, il faudra l'obtenir de la malade et surtout de l'entourage.

Cette mesure indispensable ne peut être arrachée le plus souvent qu'après de longs pourparlers; pour réussir le traitement il faut que le médecin obtienne de la famille carte blanche pour diriger la cure pendant un temps suffisant, en général deux à trois mois, pendant lesquels la malade sera placée dans un service d'isolement sous la surveillance d'un personnel sûr et compétent, faisant partager à la malade sa foi dans la guérison. Cette atmosphère nécessaire est plus ou moins facile à créer, en règle générale lorsque la malade est isolée, on parvient assez facilement à créer cette ambiance. Mais en pratique on rencontre une résistance passive souvent insurmontable chez les femmes ayant dépassé la trentaine, chez certains hommes, où existe, à la base du syndrome, un véritable délire hypocondriaque.

La psychothérapie devra surtout et avant tout assurer *la reprise de l'alimentation:* au début parfois on devra vaincre un trouble dysphagique (névrose dysphagique de BARUK), véritable spasme d'alimentation qui peut nécessiter au premier repas la coercition et même quelquefois l'emploi de la sonde nasale ou duodénale.

Cette étape franchie, il faudra assurer la reprise de l'alimentation : *hors des aliments en matière d'anorexie mentale il n'y a pas de salut.*

Les médications accessoires proposées (sérum artificiel, emploi de l'insuline, etc.) ne sont que de faibles adjuvants; ils

peuvent aider dans une certaine mesure, mais l'alimentation progressive est le but à atteindre.

Au début on devra agir à l'aide de l'alimentation lactée; le lait est l'aliment du début, il doit être donné en quantité suffisante par doses fractionnées. Il faut que très vite on puisse, outre 1 à 2 litres de lait reprendre une alimentation plus importante et variée. La reprise des aliments carnés peut être précoce, l'emploi des fruits abondants facilite le fonctionnement intestinal.

La conséquence immédiate est une reprise rapide de poids: la malade doit par semaine en moyenne reprendre un kilogramme, puis la courbe de poids s'infléchira avec reprise hebdomadaire d'une livre, puis de 300 grammes par semaine.

La transformation se fera très rapidement dans certains cas, souvent on notera des paliers dans la courbe de poids; ils répondront souvent à des difficultés dans l'alimentation. On devra toujours se méfier des supercheries de ces malades, qui doivent être constamment surveillées: souvent elles font disparaître quelques aliments par les moyens les plus surprenants.

En pratique on ne devra suspendre la cure d'isolement que lorsque les malades auront repris un nombre de kilogrammes suffisant, au moins la moitié du poids perdu depuis le début de la maladie.

En pratique le traitement de l'anorexie mentale nécessitera une *cure mentale de consolidation:* une analyse minutieuse des faits permettra de connaître et d'élucider la cause déclenchante du syndrome: parfois on se heurtera à des troubles délirants hypochondriaques très tenaces qui constituent une menace de récidive.

En effet la guérison ne sera efficace et durable que dans la mesure où les possibilités de rechutes seront écartées; dans une affection aussi grave, si quelques échecs, souvent imputables à l'entourage, sont observés, on pourra arracher à la mort le plus grand nombre de ces femmes jeunes qui, sans l'isolement de la psychothérapie sont vouées à la mort, du fait de l'évolution inéluctable de l'anorexie mentale livrée à elle-même.

———

ASPECTS CLINIQUES ET TRAITEMENT DES ACCIDENTS NERVEUX DE L'INTOXICATION BARBITURIQUE

PAR

P. BISSERY, *Assistant à l'Hôpital Ambroise-Paré,* et J. TURIAF, *Interne des Hôpitaux de Paris.*

Par leur fréquence de plus en plus grande, par le problème de thérapeutique d'urgence qu'ils posent, les accidents de l'intoxication barbiturique occupent toujours le premier plan de l'actualité médicale. Si, depuis la thèse de Tardieu (Paris, 1924) qui représente le premier travail d'ensemble sur cette importante question, les publications la concernant se soient multipliées tant en France qu'à l'Etranger, il faut souligner la valeur du remarquable ouvrage que FLANDIN, JOLY et Jean BERNARD lui ont consacré.

L'emploi aujourd'hui courant de certains dérivés barbituriques comme anesthésiques généraux de base, a fourni un nouveau champ aux explorations quotidiennes tant cliniques que thérapeutiques.

Nous nous bornerons à envisager les différents aspects cliniques des accidents nerveux de l'intoxication barbiturique et l'application essentiellement pratique des moyens thérapeutiques qu'on peut leur opposer.

Conservant le schéma habituellement adopté, nous décrirons :

1° L'intoxication aiguë par absorption d'une dose massive de produit;

2° Les manifestations de l'intoxication clinique, résultant en général de l'abus des médicaments à base de barbiturates.

L'intoxication aiguë. — C'est la plus importante tant par sa fréquence et sa gravité que par les sanctions thérapeutiques d'extrême urgence qu'elle comporte.

Exceptionnellement le résultat d'un attentat criminel sur autrui, elle est au contraire, presque toujours le fait d'une tentative de suicide.

Elle est incontestablement plus rare chez l'homme que chez la femme et quoiqu'on ait signalé des suicides au gardénal chez des adultes mûrs ou des vieillards, on doit considérer cette manière de se donner la mort comme l'apanage des femmes jeunes de 20 à 30 ans.

D'aucuns font intervenir des facteurs accessoires tels : le rôle du milieu (acteurs de théâtre et de cinéma), l'influence d'un état mental assez particulier qu'on a depuis toujours observé chez des préposés au suicide.

La cause déclanchante du suicide réside souvent dans une déception d'ordre sentimental, plus rarement dans des revers de fortune ou une affaire d'honneur.

Il faut signaler qu'elle peut être aussi l'aboutissant d'un accès de mélancolie, telle cette jeune femme que l'un de nous admit un soir à l'hôpital de garde en plein coma barbiturique et qui était sortie depuis deux jours d'un asile d'aliénés où elle avait été internée à la suite d'une tentative de suicide en se jetant dans la Seine deux mois auparavant.

Des intoxications aiguës généralement bénignes, dans un but de chantage, des cas concernant des enfants réprimandés ont été publiés.

Quant à l'intoxication par attentat criminel sur la vie d'autrui, elle est infiniment moins fréquente que l'intoxication volontaire par suicide.

Parmi les dérivés de la malonylurée les plus fréquemment en cause le gardénal et le véronal sont au premier rang. Tels sont d'ailleurs les plus répandus et les mieux connus du public extra-médical. Viennent ensuite : le dial, le somnifène, l'allonal, le sonéryl, le phanodorine.

Les doses ingérées par les malades sont extrêmement variables. Certains intoxiqués comateux n'ont absorbé en réalité que des quantités relativement faibles de toxique, à tel point qu'on a invoqué chez ces malades une véritable sensibilité aux barbiturates. D'autres par contre échappent à la mort après avoir pris 8 à 10 grammes de véronal par exemple.

C'est donc dire qu'on ne peut établir de rapport précis entre la gravité des manifestations cliniques et les doses de toxique absorbées, réserve faite toutefois des comas extrêmement sévères en rapport avec des quantités considérables de gardénal ou

de véronal que prennent certains individus dans le but de ne pas échouer dans leur tentative.

En clinique. — Le tableau habituel d'intoxication barbiturique aiguë comporte une manifestation dominante, le *coma.*

Celui-ci ne s'installe pas en général immédiatement après l'absorption du toxique. Il s'écoule entre la prise du poison et la perte de connaissance une période plus ou moins brève dont la durée varie de quelques minutes à une heure ou même davantage. On admet qu'en pratique elle occupe une petite phase de 20 à 40 minutes. Certains malades dont la tolérance aux composés barbituriques semble extrêmement précaire s'effondrent et passent à l'état comateux quelques minutes après avoir ingéré leurs comprimés; chez d'autres la brièveté de la période pré-comateuse est en rapport avec l'absorption de doses véritablement massives de poison.

A l'opposé, on a signalé des cas dans lesquels, la durée de l'intervalle qui sépare le moment de l'ingestion des comprimés du coma proprement dit est de plusieurs heures. Ces observations se rapportent presque toutes à des intoxications repérées et curables dans lesquelles il s'agissait plus de sommeil barbiturique que de coma caractérisé.

La phase pré-comateuse de l'intoxication barbiturique, variable dans la durée, l'est aussi dans ses manifestations cliniques.

Négligeant les vomissements, qui sont des signes objectivement digestifs, quoique leur origine centrale puisse être invoquée, il faut insister sur les symptômes véritablement nerveux de cette période. Ils ne sont pas identiques chez tous les malades, ils peuvent même manquer. Ils consistent en un état assez particulier, fait de l'association de signes d'excitation psychique et physique et de perte progressive de la conscience. Le malade s'agite, mais ses gestes sont mal coordonnés; il titube, accuse des vertiges, une céphalée vive, sa voix est pâteuse et ses phrases incohérentes. Bientôt il s'affaisse, perd complètement connaissance et entre dans le coma.

Le coma. — C'est l'accident majeur de l'intoxication barbiturique aiguë, celui pour lequel on est appelé.

Dans son type le plus commun, c'est un coma profond.

Le malade est absolument inconscient. Il est inerte. Il ne réagit pas aux excitations extérieures les plus fortes : cris, piqûres, pincements ne le font pas broncher.

La résolution musculaire est absolue. La flaccidité est un des

plus fidèles attributs du coma barbiturique. Les réflexes tendineux sont abolis et ce signe mérite d'être souligné. Aux membres supérieurs comme aux inférieurs, le choc du marteau ne provoque pas de réponse. Tous les réflexes tendineux sont supprimés. Il ne faut pas interpréter ce signe comme étant de mauvais pronostic, et ne pas à ce point de vue assimiler le coma barbiturique aux autres comas. On verra réapparaître les réflexes progressivement, mais souvent dans un ordre fantaisiste à l'approche du réveil.

Les réflexes cutanés abdominaux, les réflexes crémastériens sont de même abolis.

Le réflexe cutané plantaire de Babinski n'est en règle pas modifié et se fait en flexion. On a signalé un signe de Babinski authentique dans le tableau du coma barbiturique. Une telle constatation est extrêmement rare et ne doit pas entrer dans la description des aspects habituels du coma barbiturique.

Le réflexe cornéen est en général modifié. Il est tantôt simplement diminué, tantôt complètement aboli. Pour MM. Flandin, Joly et Bernard, une abolition d'emblée du réflexe cornéen, est sans valeur pronostique, tandis qu'une abolition secondaire, succédant à une phase de diminution initiale est la signature d'un processus d'aggravation.

L'état des pupilles est variable : Elles sont souvent en mydriase et moins rarement de dimensions normales qu'en myosis.

Les alternances de myosis et de mydriase, qui seraient pour les auteurs américains un très bon signe de coma barbiturique, ne semblent pas en réalité d'une grande fréquence et, partant, d'un bon secours pour le diagnostic.

Les réflexes pupillaires à la lumière et à la distance sont parfois troublés ou supprimés; mais plus fréquemment ils sont normaux.

Les troubles des sphincters sont la règle. Ce sont les troubles vésicaux qui dominent. La rétention ou l'incontinence, parfois l'alternance des deux, sont d'observation courante. Il faut insister sur l'importance de la recherche du composé barbiturique dans les urines prélevées par sondage. Dans les cas difficiles on peut obtenir quinze à trente minutes après le cathétérisme urétral, la certitude du diagnostic par l'examen toxicologique.

Dans ce tableau d'un coma profond avec abolition de la sensibilité et des réflexes, et troubles sphinctériens, l'examen neurologique n'objective ni paralysie des membres ou d'une paire cranienne, ni réaction méningée.

Par contre il existe d'autres manifestations graves de la profonde atteinte du système nerveux central : tels les troubles respiratoires, circulatoires et de la thermo-régulation.

La respiration est en général profonde, bruyante et stertoreuse. Elle affecte parfois un rythme de Cheyne-Stokes ou de Kussmaul.

Si la circulation semble dans la plupart des cas peu troublée, contrastant même souvent avec l'intensité du coma et des signes respiratoires, il n'en est pas toujours ainsi. Assez souvent le pouls est rapide et petit, la T. A. basse et surtout, plus que le système circulatoire central, le système périphérique est défaillant.

Les extrémités sont froides et cyanosées, des petites syncopes tendent à se produire. Ces signes apanage des formes sévères, témoignent d'une imprégnation grave des centres nerveux.

La fièvre est un signe fréquent du coma barbiturique. Il faut opposer la fièvre du 4e ou du 5e jour qui dénonce en général une complication pulmonaire, à la fièvre précoce qui apparaît dès le premier ou second jour du coma sans frissons ni signes viscéraux. C'est véritablement une fièvre par modification toxique du centre thermo-régulateur. La fièvre précoce, même élevée, ne constitue pas à elle seule un élément de fâcheux pronostic. Elle manque souvent dans les formes légères, elle est fréquente dans les formes moyennes et dans les formes graves. Elle revêt des types variables qui ont été bien étudiés par M. Jacquet, et repris dans leur signification pronostique par MM. Flandin, Joly et Carlotti.

Souvent, la fièvre s'allume 24 heures environ après l'ingestion du toxique. Elle dessine un clocher à 39 ou 40° et en deux jours retombe à 37°.

Parfois la fièvre monte dès les premières heures du coma, pour atteindre rapidement 40°. Elle dépasse ensuite ce taux, se situant parfois à 40°5 ou davantage. Si l'évolution de l'intoxication se prolonge, la fièvre se maintient à ces degrés élevés jusqu'à la mort.

Quant à l'hypothermie, contrairement aux données de l'expérimentation, elle est rare chez l'homme. Sur dix cas, M. Flandin signale seulement deux cas de mort en hypothermie.

La fièvre est en résumé un bon élément pour le diagnostic du coma barbiturique; les fièvres élevées et prolongées, l'hypothermie, sont des facteurs de mauvais pronostic.

Telles sont les principales manifestations nerveuses de l'intoxication barbiturique aiguë. Elles se résument en définitive à un coma profond, sans signes de localisation nerveuse, mais avec abolition de la réflectivité tendineuse et cutanée des troubles sphinctériens, des troubles respiratoires et de la fièvre.

La ponction lombaire donne issue à un liquide macroscopiment, microscopiquement et chimiquement normal.

Evolution. — Tout coma barbiturique reconnu, doit être l'objet d'une thérapeutique d'urgence dans laquelle la première place revient à la médication strychnique et aux stimulants bulbaires.

Si la strychnine et des soins vigilants et prolongés ont permis d'améliorer dans une très grande proportion le pronostic autrefois si tragique de l'intoxication barbiturique aiguë, il ne faut pas demander l'impossible à la strychninothérapie et croire qu'elle guérit toujours.

Le pronostic du coma barbiturique doit toujours être envisagé avec réserve.

Dans les cas heureux, l'évolution favorable se dessine dès les premières heures qui suivent la première injection de strychnine et les premiers soins. Parfois cependant ce n'est qu'après deux ou même trois jours d'une thérapeutique extrêmement active et de tous les instants qu'on observe les premiers indices qui encouragent à persister. Dans un cas comme dans l'autre on constate : des vomissements parfois abondants, la réapparition du réflexe cornéen, puis celle souvent désordonnée des réflexes tendineux. La respiration devient plus régulière, elle se fait moins profonde et moins bruyante. La sensibilité réapparaît; le malade réagit aux excitations extérieures fortes. Le sommeil profond se dissipe peu à peu mais souvent on constate des périodes pendant lesquelles la léthargie reprend passagèrement pour un temps variable.

Au coma qui s'efface fait suite un état de somnolence et d'obnubilation, entrecoupé parfois de phases d'agitation, de cris et de petits accès délirants.

La fièvre, parfois élevée au début, tombe à 37°. En une douzaine de jours tout rentre dans l'ordre après une phase de fatigue avec insomnie.

La guérison complète sans séquelle est la terminaison habituelle de cette évolution.

Dans les cas mortels, tout se passe autrement. Il s'agit souvent d'intoxication massive, le suicide a été découvert tardive

ment la strychninothérapie tardivement mise en œuvre, alors que des manifestations graves sont déjà apparues.

L'intensité du coma est extrême. Le facies est cyanosé, les extrémités refroidies, le pouls rapide, mou, la T. A. basse, les pupilles en myosis, la respiration embarrassée. Tantôt c'est l'hypothermie au-dessous de 36° qui confirme encore la mauvaise impression que donne l'état du malade; c'est dans d'autres cas une hyperthermie excessive qui renforce l'inquiétude.

La découverte vers le 3e ou le 4e jour de foyers pulmonaires, complications fréquentes d'un tel état ajoute encore à la gravité du syndrome.

Malgré tous les soins prodigués au malade, la mort survient au bout de 4 à 6 jours, parfois plus tôt au 2e ou 3e jour parfois plus tard au 8e, 10e ou même 12e jour.

Formes cliniques. — L'aspect clinique du coma barbiturique comporte un certain nombre de variantes :

Suivant la *gravité du coma* on peut isoler :

des *formes légères* ou formes soporeuses que caractérisent :

un coma léger et transitoire,

une simple diminution des réflexes tendineux et du réflexe cornéen,

l'absence de fièvre,

une évolution rapide en 24-48 heures vers la guérison complète;

des formes graves,

soit *foudroyantes*, mortelles en 18 à 24 heures,

soit *secondairement fatales* après une phase de rémission qui avait permis d'espérer,

des formes symptomatiques. — Parmi elles il faut insister sur certaines formes du coma barbiturique dans lesquelles des signes inhabituels risquent d'égarer le diagnostic,

forme avec délire,

forme avec paralysie oculaire, nystagmus,

forme avec polynévrite.

Elle est exceptionnelle. Elle survient tardivement 15 à 20 jours après l'intoxication.

Uni ou bilatérale, elle frappe les membres inférieurs et affecte une symptomatologie variable.

C'est à la vérité une complication qui survient surtout au cours des intoxications chroniques et mérite à ce titre d'être étudiée avec elles.

Forme anurique: elle est très rare. Elle est classiquement très grave, et s'accompagne d'une hyperazotémie très élevée.

Mais il existe des formes anuriques sans hyperazotémie. Cette anurie transitoire, sans albuminurie, ni cylindrurie entre incontestablement dans le cadre des anuries d'origine centrale.

L'allure clinique de l'intoxication barbiturique aiguë n'est guère modifiée par la nature du composé malonylurique.

Le *coma gardénalique* serait de tous le plus brutal et le plus intense.

Le *coma véronalique* peut être à l'origine de troubles oculaires.

Le *coma par le Dial* s'accompagnerait de délire, parfois de contractures et d'anurie.

Diagnostic du coma barbiturique.

Le diagnostic positif repose essentiellement sur :

L'intensité du coma,

La flaccidité,

L'abolition des réflexes cornéens et tendineux,

La fièvre.

L'absence de S. paralytiques et de réaction méningée.

Enfin on ne manquera pas de fouiller le malade dans le but de trouver les tubes vides du produit employé; de demander l'identification du corps barbiturique dans les urines, qui donne la certitude du diagnostic.

Certains préconisent un test thérapeutique : une injection intraveineuse de 5 mgr. de sulfate de strychnine en surveillant pendant l'injection poussée lentement les réactions du malade. En cas de coma barbiturique aucune contraction ni tressaillement musculaire ne se produit.

Il est en général aisé de distinguer le coma barbiturique des comas par :

Ramollissement cérébral;

Hémorragie cérébrale;

Hémorragie méningée;

Méningite aiguë.

Les signes neurologiques associés : (paralytiques ou méningés) les modifications du liquide céphalo-rachidien ne permettent pas l'erreur.

Le coma post-épileptique, peut être aussi facilement jugé, grâce à la bave sanglante qui passe par la commissure labiale, la morsure de la langue, l'exaltation des réflexes tendineux, et sa rapide évolution vers le retour à l'état normal.

On doit toujours cependent se méfier d'un épileptique en état de coma, car ces malades du fait de la thérapeutique habituellement prescrite (gardénal ou véronal) peuvent plus aisément que d'autres recourrir au suicide barbiturique.

Deux grands diagnostics doivent en réalité être évoqués en présence d'un malade dans le coma pour lequel on est appelé d'urgence.

Le coma diabétique.

Le coma urémique.

Le coma diabétique est en général facile à reconnaître :

Le rythme respiratoire de Kussmaiël, l'odeur « pomme de reinette » de l'haleine l'hypatonie des globes oculaires, et surtout la présence de sucre et de corps cétoniques dans les urines en font la preuve.

Le coma urémique serait peut-être de discrimination un peu moins aisée.

L'agitation, les accès délirants, le myosis, le rythme de Cheynes-Stockes sont parfois notés dans le coma barbiturique.

Mais le coma urémique est l'apanage des individus âgés. L'examen des malades renseigne souvent heureusement en révélant une stomatité, un syndrome cardio-vasculaire, soit un gros frottement péricardique, soit un bruit de galop avec hypertension artérielle.

Enfin, l'examen des urines et du sang tranche certainement le diagnostic : l'hyperazotémie constante et élevée dans le coma urémique est exceptionnelle dans le coma barbiturique; l'identification dans les urines d'un dérivé de la malonylurée tranche définitivement le débat.

Le coma éthylique est un diagnostic dont il faut se méfier. L'erreur entraînerait une perte de temps précieux.

Il est moins profond que le coma barbiturique, les vomissements dont il s'accompagne sont très caractéristiques par leur aspect et leur odeur.

Le coma oxycarboné ne constitue pas une cause d'erreur bien fréquente. Il est aujourd'hui de plus en plus rare. Les désespérés semblent préférer aujourd'hui le gardénal au gaz.

De toute manière, l'érythose généralisée, le syndrome méningé souvent associé, la coloration rouge vif du sang à la saignée sont d'excellents atouts.

Les comas opiacés sont encore relativement fréquents. Ils posent parfois des diagnostics délicats à trancher, on se basera pour les éliminer : 1° sur : l'intensité moindre du coma, la

possibilité de réveils brusques provoqués sans confusion ni hébétude; 2° sur les traces de piqûres à la cuisse ou de cicatrices d'abcès; 3° sur les réactions urinaires, mais celles-ci sont parfois tardives.

Quant au *coma belladoné*, il est tout à fait exceptionnel; son intérêt est restreint, car il aboutit rapidement au casus. Il faut citer pour mémoire des diagnostics rares que font envisager les aspects inhabituels du coma barbiturique :

L'*encéphalite léthargique* dans les formes avec troubles oculaires;

Le *sommeil hystérique.*

Le pronostic général de l'intoxication barbiturique aiguë doit être envisagé avec circonspection.

Un coma léger, sans abolition du réflexe cornéen, sans fièvre évolue en général vers la régression rapide et totale.

Un coma au contraire profond, s'accompagnant de gros troubles respiratoires, de manifestations circulatoires, d'hypothermie ou d'hyperthermie très élevée, progressive et durable témoigne d'une intoxication très grave.

Dans ce cas, l'heure de la mise en œuvre de la thérapeutique entre en ligne de compte. Plus précocement sera appliquée la strychninothérapie, plus grande seront les chances de sauver l'intoxiqué.

Accidents nerveux chroniques. — Du point de vue étiologique ils reconnaissent souvent une origine thérapeutique (épileptiques, anxieux qui s'habituent au gardénal) rarement ils sont la résultante d'une véritable toxicomanie de remplacement chez des individus qui substituent les dérivés malonyluriques à la cocaïne ou à la morphine. Il faut distinguer schématiquement deux ordres de manifestations, en pratique d'ailleurs souvent intriquées :

des manifestations nerveuses,

des manifestations psychiatriques.

Troubles nerveux. — Ils sont très divers.

Troubles sensitifs. — Ils consistent en myalgies et douleurs névralgiques.

Les myalgies affectent essentiellement les muscles lombaires et de la région péri-scapulo-humérale. Ce sont de véritables crampes musculaires extrêmement pénibles et pouvant entraîner de l'insomnie quand elles se répètent la nuit.

Les *douleurs névralgiques* intéressent les trajets des nerfs périphériques surtout aux membres supérieurs. Elles sont souvent

sourdes, continues, ou passagèrement paroxystiques, et à prédominance nocturne.

Il est à remarquer que les malades dans le but de se soulager intensifient la thérapeutique gardénalique et tombent dans un véritable cercle vicieux. La suppression de la médication barbiturique les fait cesser.

Ces troubles douloureux ne s'accompagnent pas de modifications de la sensibilité objective.

La polynévrite barbiturique. — Elle s'observe exceptionnellement au décours d'un coma qui a guéri.

Elle est moins rarement le fait de l'intoxication chronique.

La polynévrite barbiturique siège aux membres inférieurs. Elle est caractérisée par un déficit moteur discret, sans paralysie avérée, sans atrophie musculaire, des douleurs du type névritique et une diminution des réflexes achilléens.

On a signalé une forme plus nette de cette polynévrite avec des manifestations douloureuses intenses et de l'hypoesthésie qui s'ajoutent à une véritable paralysie du sciatique poplité externe avec ou sans atrophie musculaire. Les réactions électriques sont aussi très troublées et l'évolution se fait lentement vers une guérison qui n'aboutit qu'au bout de plusieurs mois.

D'autres troubles moteurs ont été attribués à l'intoxication chronique :

Ce sont : des hémiplégies transitoires d'apparition brusque et disparaissant rapidement avec la suppression du toxique, des signes cérébelleux : vertiges, incoordination, troubles de l'équilibration, l'adïadococcinésie.

Un syndrome pseudo-parkinsonien a même été décrit.

Les manifestations oculaires. — Elles sont relativement fréquentes.

Le nystagmus, le ptosis, la diplopie, la polyplopie et la paralysie du moteur oculaire externe ont été maintes fois observés.

La neuro-rétinite avec amblyopie a été signalée par le professeur TERRIEN.

Les troubles de la parole. — Ils ont été bien décrits par LOGRE. Ils consistent en une dysarthrie par crispation de la bouche au niveau des commissures qui donne à la parole une certaine ressemblance avec la parole achoppée et sans intonation du paralytique général.

Les troubles psychiques. — Ce sont les plus importants des manifestations de l'intoxication barbiturique chronique.

Ils peuvent être légers et consistent en : tendance à la somno-

lence, inaptitude au travail, diminution de la mémoire et de l'activité intellectuelle.

Ailleurs ils sont plus marqués. Les modifications du caractère deviennent manifestes; l'intoxiqué devient surexcité et irritable. Parfois même de véritables états délirants s'extériorisent et le malade peut commettre des actes délictueux ou criminels.

Un état confusionnel plus ou moins marqué s'ajoute souvent à ces troubles.

Il faut insister sur un des aspects particuliers de l'intoxication chronique. La « pseudo-paralysie générale barbiturique ».

Elle est réalisée par l'association de la dysarthrie aux troubles psychiques et à certaines manifestations motrices : incoordination, ptosis. La notion de l'abus du gardénal, l'absence de signes de syphilis et l'intégrité du liquide céphalo-rachidien font grâce du diagnostic de paralysie générale vraie.

Enfin sur le fond de l'intoxication chronique, peuvent survenir à l'occasion d'une prise immodérée de toxique, une véritable crise d'intoxication aiguë, avec agitation, délire, ou coma léger que Logre a intitulé « Cuite de véronal ».

Le diagnostic positif de ces différentes manifestations de l'intoxication chronique, repose essentiellement sur deux ordres d'arguments :

1° Ceux tirés de l'enquête étiologique;

2° Ceux obtenus par l'examen des urines dans lesquels on objective aujourd'hui assez facilement et rapidement les dérivés de la malonylurée.

Le diagnostic différentiel se pose dans le cas des *troubles psychiques* avec :

La *cocaïnomanie.* — Elle peut en imposer pour une intoxication barbiturique. Cependant la mydriase, les traces de piqûres et cicatrices d'abcès, l'aspect élargi des narines, et le caractère des hallucinations sensitives sous-cutanées lui sont très particuliers.

Les *intoxications morphinique* ou au *haschich.* Elles prêtent peu à l'erreur car elles sont bien différentes de l'intoxication véronalique.

La pseudo-paralysie générale est en réalité facile à distinguer de la paralysie générale vraie.

L'origine des troubles moteurs et sensitifs mérite de ne pas être méconnue, pour éviter de tomber dans le cercle vicieux précédemment signalé.

Le pronostic général des manifestations nerveuses de l'intoxication barbiturique chronique est bon dans son ensemble.

La suppression du toxique détermine en général, au bout de peu de jours la cessation des différents troubles neuro-psychiatriques.

Traitement. — Un grand progrès a été réalisé depuis 1933 dans le traitement de l'intoxication barbiturique grâce à l'emploi de la strychnine imaginé par Ide de Lourain à la suite des travaux expérimentaux de Haggard et Groenberg. Comme il a été précisé antérieurement, si la strychnine reste actuellement encore la meilleure arme que l'on possède contre l'intoxication barbiturique, elle ne peut prétendre guérir tous les cas.

Le traitement strychnique sera appliqué d'urgence.

Il doit être intense et prolongé jusqu'à ce que les petits signes d'intoxication apparaissent ou que le malade se réveille. On commencera par une injection intraveineuse de 2 à 5 cgr., et on poursuivra par l'administration toujours par voie endoveineuse de un ou de deux centigrammes toutes les heures ou toutes les deux heures.

Dans les intoxications graves avec coma profond, on est autorisé à employer de très fortes doses : cinq centigrammes i.-v. de strychnine par exemple pour débuter, en répétant cette dose toutes les heures ou toutes les deux heures.

Dès l'apparition des signes certains d'amélioration il faut espacer, diminuer puis supprimer les injections de strychnine. Souvent dans les cas sévères il faut pour obtenir un résultat patent poursuivre pendant plusieurs jours la strychninothérapie.

Les doses de strychnine atteintes sont parfois considérables. Plusieurs auteurs ont cité des cas dans lesquels ils durent dépasser largement un gramme.

Cette thérapeutique doit être attentivement surveillée.

Elle comporte des dangers, et il est indispensable de soumettre le malade à une surveillance attentive dans le but de dépister les premières manifestations de l'intoxication par la strychnine. Celles-ci surviennent sous l'action de quantités très variables. Aucune règle ne peut être établie à cet égard. Des quantités rélativement peu élevées ont pu provoquer des accidents graves, alors qu'à l'opposé des doses très fortes ont été très bien tolérées chez des malades qui ont guéri.

Quand ils surviennent les signes d'intoxication strychnique apparaissent deux à dix minutes environ après l'injection intra-

veineuse, parfois plus précocement pendant qu'on pousse le piston de la seringue.

Ils consistent rarement en un grand tétanos : ils sont habituellement discrets. On les mettra en évidence par la recherche après chaque injection d'un certain degré de spasticite de trismus, de contracture aux membres inférieurs et par la manœuvre de Chvosteck.

La constatation d'un signe suspect doit faire espacer les injections et diminuer les doses de strychnine.

Quelques troubles oculaires : amaurose, ambliopie, vision en vert ont été signalés après des traitements intensifs. Ces modifications de la vue sont rarement observées et toujours passagères.

Le mode d'action de la strychnine est encore très controversé. Y a-t-il entre elle et les dérivés de la malonylurée un antidotisme réel? La plupart des auteurs ne le pensent pas. Il semble plus rationnel de supposer que la strychnine agit comme un très puissant stimulant du système nerveux qui permet à l'organisme de résister et d'aboutir à l'élimination du toxique avant de succomber.

La thérapeutique strychnique du fait même des échecs qu'elle a enregistrés, et de l'impossibilité où se sont trouvés les expérimentateurs de prouver la réalité de l'antidotisme strychno-barbiturique compte des adversaires. Certains la proscrivent en l'accusant d'ajouter une intoxication à une autre. Cette manière de procéder se concevrait si parmi les autres méthodes thérapeutiques de l'intoxication barbiturique il en existait une autre qui soit plus efficace. Or celle-ci reste encore à imaginer. Il faut jusqu'à plus ample informé tenir la strychnine comme le médicament de choix à opposer à l'intoxication aiguë par les dérivés de la malonylurée et quoi qu'on en ait dit, recourir à elle dans tous les cas de coma caractérisé.

D'autres excitants du système nerveux peuvent être utilisés comme adjuvants de la strychnine, ou même pour certains auteurs à sa place.

Ce sont : la coramine (diéthylamide de l'acide pyridine B carbonique), la caféine, la lobéline, les inhalations de carbogène.

La coramine est tenue en grande estime par de nombreux praticiens.

Elle agit surtout en excitant les centres cardio-respiratoires, et trouve une indication certaine aux côtés de la strychnine en cas

de troubles respiratoires (respiration très ralentie, rythme de Cheyne-Stokes). Elle peut être utilisée par les voies sous-cutanée et intraveineuse. Cette dernière plus efficace est à recommander. Par des injections répétées de 2 c.c. on peut atteindre la dose de 8 à 10 c.c. par 24 heures.

La caféine agit aussi par son action stimulante sur le centre respiratoire. C'est un très précieux adjuvant. Elle comporte une indication formelle en cas de troubles respiratoires graves. Elle supplée aux défaillances de la strychnine, et associée à cette dernière, il a semblé à FLANDIN qu'elle permettait d'en utiliser des quantités moins élevées.

Sa posologie est celle qu'on lui connaît. Elle peut être utilisée suivant les cas par voie endoveineuse et par voie sous-cutanée.

La lobéline présente les mêmes propriétés et indications que la caféine; elle semble toutefois moins efficace.

Les inhalations de carbogène ou d'oxygène prétendent au même but que la caféine. Elles constituent avant tout une excellente méthode de stimulation du centre respiratoire. Les excitants du système nerveux, à la base même du traitement de l'intoxication barbiturique, ne résument pas tous les procédés connus et appliqués.

Les toniques cardio-vasculaires sont souvent de grande utilité. Chez un intoxiqué « ces anoses » aux extrémités froides au pouls rapide à la T. A. basse il faut penser à deux médicaments :

L'ouabaïne, l'adrénaline.

L'ouabaïne qui sera utilisée par la voie endo-veineuse à la dose de 1/4 ou, de 1/2 mgr. par injection.

L'adrénaline qui sera administrée en injection intramusculaire profonde à la dose de 1/2 mgr. ou de un mgr. 2 à 3 fois par 24 heures. Elle est parfois utile en cas de syncope contre laquelle l'injection d'une rinçure de seringue ne sera jamais négligée.

L'huile camphrée, l'huile éphréno-camphrée, la spartéine, partagent avec moins d'efficacité, mais aussi moins de danger les indications de l'ouabaïne et de l'adrénaline.

A ces différentes médications il faut ajouter souvent des thérapeutiques destinées à favoriser l'élimination du toxique.

Le *lavage d'estomac* doit être fait chaque fois que l'on a la notion d'une intoxication de date récente moins de 5 à 6 heures après l'absorption du toxique pour être efficace. Il est à proscrire chez un malade en coma profond, car il est extrêmement difficile à réaliser, souvent inutile et parfois dangereux par

les accès d'asphyxie et les menaces de syncope qu'il peut provoquer.

Faut-il lui substituer l'administration d'une ampoule d'*apomorphine?* Pas toujours.

Chez un intoxiqué plongé dans un coma profond l'injection d'apomorphine reste dans la majorité des cas inefficace. Les vomissements ne surviennent que tardivement au début du réveil, quand le malade guérit.

La saignée et les *transfusions larges* ne sont pas entrées dans la pratique courante. Elles pourront parfois la transfusion surtout, aider la strychninothérapie dans les cas très graves.

Le sérum glucosé est un des moyens les plus utiles dont on dispose pour traiter les comateux.

C'est un excellent diurétique qui favorise ainsi l'élimination du barbiturate. C'est aussi une bonne manière d'alimenter et de réhydrater les malades. On peut l'utiliser en solution isotonique adrénalinée ou théobrominée par voie rectale, et en solution hypertonique par voie intraveineuse.

Il a permis dans certains cas de véritables résurrections.

Il faut enfin signaler une méthode imaginée en Amérique par Gitner. Elle consiste à hâter l'élimination du toxique par des ponctions lombaires larges et répétées, associées ou non à des injections intraveineuses de liquide albumineux, ou d'eau distillée.

L'efficacité d'une telle thérapeutique est encore à prouver; de plus les dangers qu'elle comporte n'ont pas aidé à la répandre.

En pratique. — En cas de *coma profond* :

1° Immobiliser le malade en position demi-assise;

2° Commencer immédiatement la strychninothérapie par une injection intraveineuse de deux centigrammes de strychnine. Répéter cette dose en surveillant les réactions du malade (réflexes, sensibilité) qui indiquent s'il se réveille ou si des accidents d'intolérance sont à redouter. Savoir que la strychninothérapie doit être poursuivie plusieurs jours s'il le faut et que tant qu'on ne note pas de manifestations annonçant le réveil ou des signes d'intoxication strychnique, il ne faudra pas diminuer;

3° Installation en permanence d'un goutte à goutte glucosé rectal qu'on peut adrénaliser;

4° *Des troubles respiratoires* appellent des injections de ca-

féine, de coramine, des inhalations d'oxygène ou de carbogène;

5° *La défaillance cardiaque* indique l'ouabaïne, l'huile camphrée, la spartéine, la coramine;

6° *Une fièvre élevée* appelle des enveloppements humides frais renouvelés toutes les 3 ou 4 heures.

Le succès d'une telle thérapeutique dépend beaucoup de l'heure à laquelle elle aura été mise en œuvre, de la manière dont elle sera conduite, car une bonne surveillance du malade permet de saisir les moindres modifications de son état et d'intervenir utilement sur-le-champ.

En cas de coma léger, ou au début de l'intoxication :

Tenter le *lavage d'estomac* ou l'injection d'apomorphine.

Mettre en œuvre la strychninothérapie. Souvent dans ces cas, dès les premières injections, le malade se réveille. On peut alors poursuivre le traitement avec la caféine et la coramine.

En cas de coma très profond, de mort apparente, il faut tenter le tout pour le tout.

Les *injections* d'ouabaïne intracardiaque, d'adrénaline intracardiaque de strychnine intracardiaque et d'huile camphrée intraveineuse sont autorisées.

La ponction lombaire suivie d'injection intrarachidienne de caféine semble plus spécialement à réserver aux arrêts respiratoires brusques au cours de l'anesthésie générale par les dérivés injectables de la malonylurée.

C'est aussi dans ces cas désespérés que la saignée large suivie de transfusions abondantes ou d'injections de sérum glucosé hypertonique trouvent une réelle indication.

Traitement de l'intoxication chronique. — Il consiste en la suppression du barbiturate qui en général amène une rapide régression des différentes manifestations neuro-psychiatriques.

Chez les épileptiques cette suppression des barbiturates comporte toujours des inconvénients. Peut-être l'association de doses beaucoup moins fortes de gardénal au bromure de sodium permet-elle d'y remédier dans une certaine mesure.

Chez les toxicomanes avérés, la suppression du toxique doit être pratiquée suivant toutes les règles qui régissent le traitement des toxicomanies et les cures de désintoxication.

Des psychoses de sevrage ont été observées. Elles peuvent revêtir l'aspect d'un delirium tremens atténué.

Conclusions. — L'intoxication gardénalique aiguë nécessite une thérapeutique d'extrême urgence. La strychninothérapie en

a certainement amélioré le pronostic. Il semble toutefois que le véritable antidote chimique et biologique soit à trouver.

Il est à souhaiter que des dispositions légales soient prises pour réglementer la vente des dérives de la malonylurée, ou exiger des fabricants l'adjonction aux comprimés d'une dose de vomitif qui deviendrait efficace à partir de l'absorption d'une quantité dangereuse de toxique.

LES LIVRES NOUVEAUX

A propos du traitement chirurgical de l'épilepsie, par WILDER PENFIELD (de Montréal) (1).

Ce travail intéresse surtout le traitement ou plutôt les essais thérapeutiques dans l'épilepsie essentielle. Chaque cas demande une analyse particulière. Penfield rappelle les différents essais : l'ablation de la chaîne sympatique cervico-thoracique associée à la sympathectomie peri-carotidienne a amené une amélioration transitoire. L'ablation du corpuscule carotidien s'appuie sur une base expérimentale, mais l'opération de Lanwers paraît peu justifiée en clinique.

La décompression sous-temporale en général ne révèle pas de grosses modifications de la tension dure-mérienne ; les résultats dans l'épilepsie essentielle sont médiocres et l'intervention n'est pas à conseiller, si aucune autre indication n'implique une trépanation exploratrice.

L'insufflation spinale d'oxygène est une méthode d'emploi facile : elle ne paraît donner des résultats que dans les cas d'épilepsie juvénile : 1/4 des malades ont été améliorés. Au contraire les épilepsies secondaires à des cicatrices méningo-corticales sont justiciables de l'acte chirurgical.

Penfield divise ses interventions suivant la nature de la lésion traitée : l'excision de cicatrice méningo-corticale a donné 46 % de résultats favorables, de même l'ablation d'une cicatrice corticale ou d'une lésion localisée est très souvent suivie de bons résultats. Les cicatrices excisées sont presque toujours consécutives à des traumatismes.

Quant à l'épilepsie symptomatique des tumeurs elle constitue véritablement la forme la plus chirurgicale, et guérit par l'ablation de la tumeur.

Au point de vue technique, Penfield recommande, après excision de la cicatrice, de pénétrer jusqu'au ventricule de façon à assurer un espace entièrement rempli de liquide céphalo-rachidien.

L'avenir de telles interventions, pour être apprécié, nécessite de longs délais, étant donné l'évolution capricieuse, les réveils tardifs, les rémissions spontanées de l'épilepsie.

(1) Epilepsy and Surgical Therapy. *Archives of Neurology and Psychiatry*, vol. XXXVI, n° 3, septembre 1936, page 449.

Le Gérant : G. DOIN.

Sté Gle d'Imp. et d'Éd., 1, rue de la Bertauche, Sens. — 12-36.

BULLETIN GÉNÉRAL DE THÉRAPEUTIQUE



THÉRAPEUTIQUE DES MALADIES DU SANG

SOMMAIRE DU N° 9 — 1936

Pages

LA THÉRAPEUTIQUE MODERNE DES ANÉMIES

PAR

Maurice LAMY et Georges SÉE
Médecin des Hôpitaux de Paris — *Chef de Clinique à la Faculté de Médecine*

Bien que la cause réelle de beaucoup d'anémies demeure inconnue, les nombreux travaux qui leur ont été consacrés en ont éclairé, dans une certaine mesure, le mécanisme. La thérapeutique a largement profité de ces acquisitions

Les recherches qui pendant la dernière décade ont été poursuivies dans les différents pays ont permis, en effet, d'isoler nettement deux affections qui relèvent d'un mécanisme pathogénique différent et auxquelles s'appliquent des thérapeutiques distinctes. La première est représentée par l'*anémie pernicieuse* dite encore cryptogénétique ou essentielle, la maladie de Biermer; la seconde par l'*anémie hypochrome achylique* avec laquelle il est légitime de grouper les chloro-anémies. A la première il convient d'opposer le traitement par le foie et les extraits gastriques, à la seconde la thérapeutique martiale.

I. — Le traitement de l'anémie pernicieuse.

On sait quels sont les signes cliniques principaux et les critères hématologiques de l'anémie pernicieuse essentielle : une anémie profonde et progressive qui parfois fait descendre le chiffre des hématies au voisinage d'un million, un taux d'hémoglobine proportionnellement moins abaissé, d'où l'élévation de la valeur globulaire au-dessus de l'unité, l'hyperchromie, la mégalocytose, la présence d'hématies nucléées d'un type particulier, les mégaloblastes. Joignons à cela une leucopénie discrète et une neutropénie modérée. La présence d'une langue dépapillée, une anachlorhydrie qui persiste après l'épreuve à l'histamine, l'existence fréquente de troubles neurologiques associés portant surtout sur la sensibilité profonde enfin, en l'absence d'une thérapeutique adéquate, une évolution irrégulière mais progressive vers la mort, voilà qui résume l'essentiel de la maladie.

Un tableau clinique voisin, un syndrome hématologique très comparable peuvent, il est vrai, être réalisés dans des conditions diverses, notamment chez des malades porteurs de néoplasmes digestifs ou infestés par des parasites tel le bothriocéphale. Aussi n'est-il légitime de parler d'anémie de Biermer authentique que lorsqu'un examen complet aura éliminé ces causes d'erreur.

L'existence d'une anémie pernicieuse essentielle indépendante de l'intervention de facteurs parasitaires ou infectieux paraît aujourd'hui bien établie. Les travaux successifs de Whipple et Robscheitt-Robbin, de Minot et Murphy, de Castle, de Sturgis et Isaacs et de plusieurs autres auteurs ont montré que le développement de l'anémie pernicieuse est lié à l'absence d'un facteur particulier, hormonal ou vitaminique, sécrété par les glandes de l'estomac et emmagasiné, ou en tout cas présent, dans certains viscères, surtout dans le foie. L'action de ce facteur antianémique sur les aliments protéiniques permettrait à l'organisme de les utiliser pour l'édification des stromas globulaires, ce qui expliquerait l'action curatrice des préparations de foie et d'estomac.

C'est l'efficacité de l'hépatothérapie qui, la première, a été mise en évidence, à la suite des recherches expérimentales de Whipple. Après avoir rendu des chiens anémiques par des saignées répétées, Whipple les laissait à un régime fixe composé d'amidon, de son, de sucre, de saumon, d'huile de foie de morue, de tomates et de sel. Chez les animaux nourris de la sorte, le taux de l'hémoglobine restait fixé approximativement

à la moitié de la valeur normale. WHIPPLE substituait ensuite à un poids donné de ce régime le même poids d'un aliment quelconque, afin d'étudier la valeur de celui-ci vis-à-vis de l'anémie. Il constata ainsi que contrairement à l'opinion commune, les muscles striés n'ont qu'une très faible action sur l'anémie, que les légumes verts n'agissent que très peu sur l'augmentation de l'hémoglobine, de même le poisson et le lait. Les muscles lisses, par contre, sont actifs, ainsi que les viscères et surtout les reins et le foie des mammifères.

Dès 1926, MINOT et MURPHY, appliquant ces travaux de laboratoire à la pathologie humaine, soumirent leurs anémiques à un régime comportant des organes frais, des légumes verts et des fruits crus, avec un résultat satisfaisant. On s'aperçut bientôt que seule l'adjonction de foie frais était utile au traitement et qu'il semblait s'agir d'une véritable opothérapie.

La dose de foie (de veau ou de porc) à prendre dans les 24 heures est de 200 à 500 gr.; il devra être absorbé cru ou à peine cuit. La grosse difficulté est de faire ingérer, en quantité suffisante, un aliment qui, pour des sujets anorexiques, est particulièrement répugnant. C'est pourquoi les médecins se sont ingéniés à la recherche de différentes recettes culinaires destinées à masquer le goût du foie cru. M. P. Emile WEIL conseille de faire un fin hachis, passé au tamis et servi dans une tasse de bouillon chaud, bien épicé. M. FLANDIN recommande le bouillon froid ou même glacé. D'autres ajoutent de la tomate, de la betterave rouge, de l'estragon, des épices (paprika, poivre rouge, sauce anglaise) dont l'absorption n'est peut-être pas sans inconvénient pour les voies digestives déjà lésées de ces malades. D'autres préparent des sandwiches avec une mixture de foie de veau pulpé et de beurre d'anchois. Ces artifices ne suffisent pas à rendre la méthode utilisable dans tous les cas. En fait, si certains malades prennent sans trop de répugnance le foie pendant des semaines ou même pendant des mois, d'autres après quelques jours de traitement le refusent ou ne le tolèrent plus.

Nous possédons aujourd'hui, il est vrai, des extraits hépatiques qu'il est possible d'utiliser en place du foie cru. Le premier, COHN parvint à extraire du foie une substance électivement active sur l'hématopoïèse et qui représentait 2 % environ du poids total de la glande. Actuellement, des extraits hépatiques actifs sont préparés dans la plupart des laboratoires. Les uns peuvent être absorbés par la voie digestive et sont d'ordi-

naire parfaitement tolérés par l'estomac. Il est nécessaire d'en faire absorber une dose supérieure à la quantité de foie correspondante car leur activité, quoique certaine, est moindre que celle du foie en nature. D'autres extraits peuvent être injectés par la voie intramusculaire. Le premier en France, M. AUBERTIN a signalé les bons résultats de cette méthode qui possède le double avantage de pouvoir être utilisée chez des malades très anorexiques et d'exercer, dans la plupart des cas, une action rapide.

Il existe enfin des extraits hépatiques injectables par voie intraveineuse. MM. ACHARD et HAMBURGER en France, BILLING en Amérique en ont obtenu d'heureux résultats, mais au prix de phénomènes anaphylactiques parfois inquiétants. Plus récemment STURGIS et ISAACS ont guéri plusieurs malades en recourant à une injection intraveineuse hebdomadaire. Le chiffre des hématies revenu à la normale, la guérison a pu être maintenue avec une seule injection mensuelle.

Depuis lors, la méthode a été encore perfectionnée et il existe aujourd'hui des extraits purifiés dont l'efficacité est plus grande, comme l'ont démontré COHN, MINOT, WEST et HOWE. D'autre part, des extraits de foie d'animaux jeunes et même de foie fœtal ont pu être préparés dont l'activité particulière a été signalée récemment par UPHAM et NELSON, BERGLUND, WATKINS et JOHNSON.

La posologie de la cure hépatothérapique n'est pas à l'heure actuelle fixée avec précision. Aussi est-il nécessaire de se guider dans chaque cas sur les résultats des examens hématologiques et surtout sur la recherche de deux catégories d'éléments; les réticulocytes et les mégaloblastes.

En effet, du 4e au 5e jour, le nombre des réticulocytes ou hématies granuleuses, décelables par coloration vitale, augmente rapidement chez les sujets traités. Cette augmentation est brusque et considérable; elle passe par un maximum vers le 8e jour; elle est d'autant plus intense que le chiffre des globules rouges est plus bas et le traitement hépatique plus actif. Cette poussée de réticulocytose atteint 30 à 50 % des hématies lorsque le chiffre globulaire est tombé au-dessous de 1 million, 20 à 30 % lorsqu'il est au-dessus.

La recherche des mégaloblastes est plus importante encore. Il s'agit on le sait, de globules rouges nucléées caractérisées par une taille anormale et surtout par la présence d'un noyau volumineux, dont la chromatine est peu dense et disposée en

un fin pointillé. La présence de ces mégaloblastes est aujourd'hui considérée comme un stigmate essentiel de la maladie. Souvent difficiles à retrouver sur les frottis de sang, ils sont aisément mis en évidence sur les frottis de moelle osseuse qu'une ponction sternale permet de recueillir sans difficultés. Or, sous l'influence de la cure de foie, les mégaloblastes disparaissent rapidement et sont remplacés par des normoblastes. L'apparition des réticulocytes, la disparition des mégaloblastes sont les « tests » les meilleurs et les plus précoces de l'activité du traitement.

Un peu plus tard, vers la fin de la première semaine, les numérations attestent l'augmentation du nombre des globules rouges; elle peut atteindre dans certains cas un million par semaine, jusqu'à ce que le chiffre normal des hématies soit atteint ou même dépassé. On a pu constater dans certains cas une légère polyglobulie.

L'élévation de l'hémoglobine est moins rapide que celle des hématies, de sorte que l'on note une diminution progressive de la valeur globulaire. En même temps se produit une amélioration considérable de l'état général, le teint se recolore, la dyspnée, les palpitations cessent et le poids augmente (VAUGHAN), malgré la disparition des œdèmes.

Il semble même que, lorsqu'il existe un syndrome neuro-anémique, il puisse être amélioré ou guéri comme dans les cas de MM. CROUZON, P. Emile WEIL, JACQUET, etc.

L'action du traitement est, il est vrai, seulement passagère. Le malade vient-il à le suspendre que ,d'une façon spontanée ou parfois à la suite d'une infection banale, l'anémie récidive et, parallèlement, les mégaloblastes reparaissent sur les myélogrammes. Et parfois la reprise de l'opothérapie hépatique donne des résultats inférieurs à ceux que la première cure avait permis d'enregistrer.

Dans bien des cas de ce genre, l'opothérapie gastrique donne des résultats tout à fait satisfaisants. Ce sont, nous le rappelions plus haut, les remarquables expériences de CASTLE qui sont à l'origine de cette thérapeutique. Ces recherches avaient paru démontrer la sécrétion par la muqueuse gastrique non d'un facteur exerçant une action directe sur l'hématopoïèse, mais d'un principe agissant sur les protéines animales pour élaborer une substance antianémique : en faisant ingérer à des Biermériens de la viande digérée par un suc gastrique normal, CASTLE avait réussi à améliorer et même à guérir leur anémie. Des résul-

tats équivalents peuvent être obtenus en faisant absorber de la poudre d'estomac obtenue par broyage et dessiccation des tuniques gastriques, muqueuse et musculeuse, la première fournissant le principe actif, la seconde les protéines nécessaires à son action.

On emploie, dans la pratique, la poudre d'estomac de porc mélangée à des aliments, par exemple à de la purée, afin de masquer son goût désagréable, à la dose de 3 à 6 cuillerées à potage par jour. On juge de son efficacité, comme pour l'opothérapie hépatique, par l'apparition d'une crise réticulocytaire et par la disparition des mégaloblastes. Dans les cas ordinaires, cette méthode assure des résultats sensiblement égaux à ceux de l'opothérapie hépatique. Il y a tout avantage à associer ces deux techniques, qu'on les emploie simultanément ou successivement. Il existe maintenant des extraits gastriques injectables par voie hypodermique qui simplifient encore l'usage de cette méthode. Donati, d'une part, Morris et Schiff, d'autre part, ont obtenu des guérisons grâce à quelques injections seulement.

L'administration du suc gastrique lui-même a longtemps paru inefficace : on en était arrivé à cette conclusion que le principe anti-anémique n'était pas contenu dans le suc. Cependant, cette présence paraît aujourd'hui probable, après les expériences de Morris, Schiff, Foulger, Rich et Scherman et celles, plus récentes, de P.-J. Fouts, O.-M. Helmer et L.-G. Zerfas. Elles tendent à établir que le suc gastrique possède un pouvoir antianémique actif, pourvu qu'on l'injecte dans les muscles. Etant donné sa sensibilité à la chaleur, il est nécessaire de le concentrer dans le vide à une température inférieure à 40° et, pour pouvoir l'injecter, de le neutraliser. Malgré certaines améliorations d'ordre technique, telle la préparation d'un extrait acétonique, la méthode n'est pas encore entrée dans la pratique.

Bien d'autres thérapeutiques ont été successivement recommandées pour la cure de l'anémie pernicieuse. Les injections d'insuline et d'extraits de moelle osseuse ne sont plus guère utilisées, depuis l'emploi généralisé des méthodes de Whipple et de Castle. Quant aux injections d'acides aminés, de tryptophane et d'histidine, elles ne donnent pas de résultats décisifs dans l'anémie de Biermer authentique.

Des nombreuses méthodes qui ont été préconisées contre l'anémie pernicieuse, la transfusion sanguine est la seule qui mérite de garder une place à côté de l'hépatothérapie et de

la gastrothérapie. Reléguée au second rang depuis les découvertes de WHIPPLE et de CASTLE, elle garde encore des indications formelles.

La première de ses indications est l'intensité de l'anémie. Lorsque le chiffre globulaire est tombé au-dessous d'un million, il y a tout avantage à pratiquer cette petite intervention afin d'obtenir un répit suffisant pour que les traitements opothérapiques aient le temps d'agir.

Dans d'autres cas, l'anémie se montre rebelle au traitement de WHIPPLE et de CASTLE et l'on a pu, par des transfusions répétées, permettre une survie telle que les centres hématopoïétiques, un moment inhibés, reprenaient leurs fonctions.

Enfin, les anémies du vieillard sont parfois justiciables de la transfusion sanguine, car si, chez eux, les opothérapies gastrique et hépatique donnent au début un bon résultat, le chiffre globulaire se fixe souvent à 2 ou 3 millions sans qu'on parvienne à le dépasser. Après une transfusion sanguine, il arrive que, derechef, le traitement opothérapique agisse.

Dans tous ces cas, on pratiquera des transfusions de moyenne abondance, de 200 à 300 c.c., par l'une des méthodes courantes, qui utilisent le sang pur ou le sang citraté : l'emploi du citrate de soude comme anticoagulant nous a toujours paru sans inconvénient. Pour éviter une réaction post-transfusionnelle chez un sujet très anémique, il est tout à fait recommandable de renoncer, hors les cas d'urgence, aux donneurs dits universels (groupe 0) dont le plasma peut agglutiner et lyser les hématies fragiles du receveur et d'utiliser seulement un donneur appartenant au même groupe que le transfusé.

Le traitement de la maladie de Biermer comporte donc plusieurs étapes : dans la première, lorsque le malade présente un chiffre globulaire aux environs ou au-dessous d'un million, il sera bon de pratiquer d'abord une transfusion sanguine, puis de mettre en œuvre le traitement opothérapique par des injections d'extrait de foie ou d'estomac, l'anorexie ne permettant guère l'ingestion de ces produits à cette période.

On ne négligera jamais chez ces malades le traitement hygiénique. On les maintiendra au lit bien que souvent, en dépit d'une très forte déglobulisation, ils soient encore capables d'une certaine activité. On veillera à ce que leur chambre soit convenablement aérée et ensoleillée. On pratiquera des frictions alcoolisées sur le corps, et il est classique de conseiller des inhalations ou mieux des injections sous-cutanées d'oxygène.

On donnera une alimentation simple et légère, en rapport avec les goûts et l'état digestif du malade, comprenant de la viande rouge, des laitages et des légumes verts. Les prescriptions médicamenteuses seront réduites au minimum. Il est inutile de donner du fer puisque l'anémie est hyperchrome. Par contre, la limonade chlorhydrique du Codex rend des services chez ces malades achyliques.

Dans les semaines suivantes, lorsque l'état du malade se sera amélioré, on pourra soit continuer les injections, soit les remplacer par l'ingestion d'extraits hépatiques et gastriques soit faire ingérer au malade du foie de veau frais, en nature, associé à de la poudre d'estomac de porc. On suivra toujours l'évolution par des examens de sang répétés. On sait que, dans les cas heureux après la disparition des mégaloblastes et la poussée réticulocytaire, le chiffre des globules rouges s'élève ainsi que celui de l'hémoglobine; mais ce dernier croissant plus lentement, la valeur globulaire tend à diminer et l'anémie à devenir hypochrome. A la leucopénie du début fait suite une leucocytose modérée avec une éosinophilie très marquée, atteignant 10, 20 et même 30 %. En même temps, l'état général se transforme, le teint se recolore, les forces reviennent, les troubles digestifs, respiratoires et cardio-vasculaires, notamment les souffles extracardiaques et le bruit de galop, s'il avait existé, disparaissent.

Dans les cas moins heureux, on peut être amené à pratiquer de nouvelles transfusions ou tout au moins des injections sous-cutanées de sang.

Enfin, il faut l'avouer, il existe encore des maladies de Biermer qui résistent à ces différentes thérapeutiques, notamment chez le vieillard.

Dans tous les cas, une fois le chiffre globulaire normal atteint et parfois même dépassé, certains malades arrivant à 5.500.000 ou 6 millions, il importe de continuer régulièrement l'opothérapie gastrique et hépatique, de prescrire une ou deux injections d'extrait par semaine, ou de recommander l'ingestion deux ou trois fois par semaine de foie de veau frais afin de prévenir les rechutes, si fréquentes dans cette affection, et toujours plus résistantes à la thérapeutique que la première atteinte.

Enfin le malade, guéri de son anémie, peut garder deux sortes de troubles, d'une part de l'achylie gastrique, ce qui doit mettre en garde contre les récidives possibles, d'autre part, un syndrome neuro-anémique : seules les formes légères peuvent guérir en même temps que l'anémie, les autres variétés clas-

siques de scléroses combinées persistent intégralement ou bien continuent à s'aggraver, ou encore apparaissent tardivement, l'anémie guérie.

L'existence de ces séquelles nerveuses grève considérablement le pronostic, pourtant si heureusement transformé depuis les traitements de WHIPPLE et de CASTLE.

II. **Le traitement des anémies hypochromes (chloro-anémies).**

En face de l'anémie de Biermer il existe un autre syndrome dont les caractères hématologiques sont précisément inverses. A la macrocytose et à l'hyperchromie de l' « anémie pernicieuse essentielle » s'oppose la microcytose et l'hypochromie de « l'anémie hypochrome achylique ». En réalité, il ne s'agit pas là d'une maladie nouvelle mais d'une affection autrefois bien individualisée par HAYEM, sous le nom de chlorose tardive ou de chlorose dyspeptique. Oubliée en France, elle a fait l'objet à l'étranger, de beaucoup de travaux dont ceux de KNUD FABER, de MEULENGRACHT, de WITTS, de WAUGH, de CORELLI comptent parmi les plus importants. Plusieurs publications ont récemment attiré l'attention sur la fréquence de la maladie en France (P. CHEVALLIER, MERKLEN et WOLF, GOUNELLE, CHAUDRE). La baisse de la valeur globulaire, la microcytose et l'achylie comptent parmi les signes les plus caractéristiques de l'affection. La glossite de HUNTER est parfois constatée et, plus rarement, une déformation spéciale des ongles. L'évolution est essentiellement chronique, avec une tendance à la récidive.

L'anémie hypochrome achylique ne constitue pas, à dire vrai, une entité autonome. D'autres affections comme la chlorose de l'adolescence et les chloro-anémies du premier âge doivent entrer dans le même groupe morbide : l'existence du même trouble essentiel du métabolisme du fer, la présence d'un syndrome clinique et hématologique commun, les résultats qu'assure dans ces différents états la thérapeutique martiale, autorisent ce rapprochement.

Il n'est pas illégitime, au moins du point de vue de la thérapeutique, de faire entrer dans le même cadre la plupart des anémies qui succèdent à des hémorragies ou à des infections. Elles possèdent le même caractère essentiel : l'hypochromie et

la même particularité d'être particulièrement accessible au traitement ferrique.

Dans les anémies hypochromes, en effet, le fer, s'il est administré à doses suffisantes, permet d'enregistrer une amélioration rapide. Toutes les préparations peuvent être utilisées sous réserve de leur tolérance pour l'estomac. HAYEM conseillait surtout le protoxalate de fer qui est en général le mieux toléré et le mieux absorbé. On donnera au début un paquet de 0 gr. 10 à chacun des deux principaux repas pendant 5 à 7 jours. Si le médicament est bien toléré, on montera jusqu'à 0 gr. 20, puis 0 gr. 30 et même 0 gr. 40, tout en suivant cliniquement et hématologiquement l'amélioration de la maladie. Ce traitement sera toujours prolongé pendant 6 à 8 semaines et pourra être repris plus tard, de temps à autre, afin d'éviter les rechutes.

Le carbonate de fer peut être utilisé, par exemple sous la forme des pilules de Blaud ou de Vallet du Codex dont chacune renferme 0 gr. 03 de produit actif. Le protochlorure et le proto-iodure, le perchlorure, le citrate de fer, le tartrate ferrico-potassique peuvent être également employés et permettent d'obtenir de bons résultats si l'on donne des doses suffisantes.

Trois points cependant ont été mis en relief par des auteurs qui, récemment, ont étudié cette thérapeutique : la supériorité du fer métallique sur les sels de fer, la nécessité des hautes doses, enfin l'utilité d'associer une petite quantité de sels de cuivre.

Le fer réduit (ferrium hydrogenio reductum) est la préparation la plus utilisée actuellement. On n'hésitera pas à prescrire des doses élevées, 3 gr. chez un adulte et même davantage, au jugement de certains thérapeutes, par cachets contenant 0 gr. 50 à 1 gr. de produit actif. Le sulfate de cuivre sera ajouté à la dose de 0 gr. 003 à 0 gr. 004, sans dépasser la dose maxima quotidienne de 0 gr. 005. La chlorophylle possède également un pouvoir antianémique incontestable : les expériences de BINET ont montré le supplément d'activité que l'on obtient en l'associant au fer et au cuivre.

Dans tous les cas, on donnera à la fin du repas, dans un demi-verre d'eau sucrée, une cuillerée à soupe de solution à un pour cent d'acide chlorhydrique officinal.

L'arsenic est le deuxième grand médicament chimique de l'anémie. On emploie la liqueur de Fowler (solution au centième d'arsenite de potasse) en commençant par 2 gouttes et en aug-

mentant d'une goutte par jour jusqu'à 20 gouttes, pour redescendre ensuite, ou, plus rarement, la liqueur de Boudin (solution au millième d'anhydride arsénieux). D'autre part, étant donné l'action hémoglobinisante du fer, et l'activité réglobulisante de l'arsenic, il y a quelquefois avantage à associer ces deux produits sous forme d'injections d'arséniate ou de cacodylate de fer.

A l'inverse, certaines médications n'exercent qu'une action très faible. L'opothérapie hépatique et gastrique, véritable spécifique de l'anémie de Biermer, ne donne dans les anémies hypochromes que des résultats à peu près nuls. Il en va de même pour l'opothérapie médullaire. L'administration d'acides aminés n'améliore l'anémie que si on les associe aux préparations martiales.

Quant à la transfusion sanguine, elle ne représente qu'une thérapeutique d'urgence destinée à pallier des accidents immédiatement menaçants.

Les prescriptions d'ordre hygiéno-diététique doivent tenir une place importante dans la thérapeutique des chloro-anémies. Il semble bien en effet que la multiplication des cas de chlorose observée autrefois tenait avant tout à des erreurs d'hygiène. Il ne paraît pas douteux que ce sont l'amélioration générale des conditions de vie, de logement, d'alimentation, la pratique des sports, l'abandon de certaines servitudes vestimentaires qui ont entraîné dans tous les pays la raréfaction de cette maladie.

On prescrira donc une alimentation variée, légère, aussi substantielle que possible, et l'on tiendra grand compte des goûts du malade plutôt que des vertus soi-disant antianémiantes de certains aliments. On adjoindra des aliments frais, des légumes verts, des fruits en quantité suffisante et toujours des vitamines. La vitamine C est celle dont l'action sur les anémies est le mieux démontrée. Son identification récente avec l'acide ascorbique permet maintenant de la prescrire sous une forme pharmaceutique à la dose quotidienne de 0 gr. 10 à 0 gr. 15. On donnera les vitamines A et D en solution huileuse et la vitamine B sous forme de farines non blutées ou de levure de bière.

L'association de la vitamine C au traitement ferrique est particulièrement recommandable dans les anémies « alimentaires » du nourrisson. Chez certains enfants, en effet, la vitamine C employée seule reste inefficace. Dans d'autres, le traitement martial exclusif demeure sans action alors que la guérison peut

être obtenue par l'action combinée de ces deux facteurs (P. Rohmer et J.-J. Bindschedler).

On insistera sur la nécessité d'une hygiène rigoureuse. Le séjour au lit, dans une chambre vaste, aérée est indispensable au début de la cure. Plus tard, on conseillera un séjour à la montagne ou une cure thermale : les eaux ferrugineuses de Bussang, les eaux arsenicales de La Bourboule sont les plus recommandables.

ETAT ACTUEL
DU TRAITEMENT DE L'HÉMOPHILIE

PAR

TH. BERTRAND-FONTAINE et J. L'HIRONDEL

L'hémophilie familiale a toujours été considérée comme une affection redoutable et quand en 1907 CARRIÈRE réunit près de mille observations de cette diathèse, il put constater que 89 % des sujets atteints avaient succombé à des hémorragies avant l'âge de 21 ans.

Or, en 1929 Prosper-Emile WEIL, riche d'une longue expérience personnelle, affirmait qu' « on ne doit plus laisser les hémophiles mourir d'hémorragies ».

Le pronostic de l'affection s'est-il donc transformé, en quelques années, dans des proportions si impressionnantes?

Une distinction essentielle s'impose : si nous pouvons dans l'immense majorité des cas, prévenir et guérir les accidents de l'hémophilie, nous ne savons pas encore supprimer la maladie elle-même, qui reste une perpétuelle menace pour les sujets atteints. La meilleure preuve en est peut-être dans la multiplicité et la diversité des thérapeutiques nouvelles proposées au médecin, et que nous voudrions passer en revue dans cet article. Aucune d'elles, à l'heure actuelle, ne peut prétendre à guérir définitivement l'hémophilie, si beaucoup d'entre elles sont capables de l'atténuer.

Par contre, les immenses progrès accomplis dans le traitement des hémorragies justifient pleinement l'assertion de P.-E. WEIL : en présence de ces hémorragies incoercibles et répétées qui faisaient de l'hémophilie une maladie vraiment dramatique, et devant lesquelles le médecin était presque impuissant, nous sommes aujourd'hui solidement armés, tant pour leur prévention à l'aide du sérum, que pour leur traitement d'urgence à l'aide de la transfusion. A ces armes désormais classiques sont

venues s'ajouter récemment d'autres médications d'intérêt certain mais inégal.

Nous essaierons dans la première partie de cet article, de discuter ces diverses thérapeutiques en exposant objectivement les résultats obtenus par chacune d'elles.

Dans une seconde partie plus synthétique, nous voudrions exposer la conduite à tenir en face des diverses éventualités que peut réaliser l'hémophilie, en distinguant :

Le traitement d'urgence des hémorragies,

Le traitement préventif des hémorragies opératoires,

Et enfin le traitement de fond de l'hémophilie.

Nous envisagerons seulement le traitement de la grande hémophilie familiale, laissant de côté les diverses syndromes hémophiliques plus ou moins associés à l'hémogénie, qu'on retrouve sous forme d'hémophilie sporadique ou d'hémophilie symptomatique.

De cette diathèse hémorragique nous ne rappellerons pas les symptômes bien connus. Nous signalerons seulement leur variabilité et leur allure capricieuse, bien faites pour compliquer l'interprétation des résultats des divers traitements. C'est pourquoi, ici plus qu'ailleurs, les observations doivent être soumises à une critique serrée avant d'en conclure à l'efficacité de la thérapeutique instituée.

Passons maintenant en revue les divers traitements de l'hémophilie, en commençant par ceux qui ont victorieusement subi l'épreuve du temps.

La sérothérapie.

C'est en 1905 que Prosper-Emile Weil proposa les injections sous-cutanées de sérum pour le traitement de l'hémophilie.

Tous les sérums, animaux ou humains, peuvent être utilisés avec des résultats sensiblement équivalents.

On emploie, le plus souvent, les *sérums équins*, le sérum humain pouvant être réservé aux hémogéno-hémophiliques, fort sensibles aux réactions anaphylactiques, à l'inverse des hémophiles familiaux chez lesquels la tolérance au sérum est remarquable.

L'efficacité du sérum dans l'hémophilie est évidente.

Déjà, *in vitro*, l'adjonction d'une quantité infime de sérum au sang d'hémophile en accélère considérablement la coagu-

lation. De même, *in vivo*, l'injection sous-cutanée de sérum corrige l'incoagulabilité sanguine.

Cette correction n'apparaît qu'en 12 ou 24 heures; elle reste généralement partielle et n'a qu'une durée passagère.

Ces diverses constatations régissent les applications du sérum dont les indications majeures sont :

1° Le traitement de fond de l'hémophilie;

2° Le traitement local des hémorragies.

1° *Le traitement de fond de l'hémophilie.* — Prosper-Emile Weil conseille d'injecter chaque mois, 10 à 20 c.c. de sérum suivant l'âge de l'hémophile ou encore 30 c.c. tous les deux mois.

Ces injections provoquent une accélération notable du temps de coagulation. Celui-ci tombe de plusieurs heures à 40, 30 ou 15 minutes et s'y fixe pour un mois environ.

Malgré ces corrections biologiques partielles, les résultats pratiques sont bons. Et Prosper-Emile Weil put suivre pendant de longues années 20 cas traités par cette méthode sans qu'il se produisît d'hémorragies graves.

L'une de ces observations est particulièrement brillante : un hémophile de la famille de Tenna, famille collectionnant depuis le début du xviiie siècle plus de 200 cas d'hémophilie, reçut régulièrement, durant 7 années, des injections préventives de sérum. Dix ans après la fin du traitement, il n'avait présenté aucune hémorragie et son temps de coagulation demeurait normal.

Ainsi s'inscrit, à l'actif de cette méthode, le seul cas de « guérison » de l'hémophilie, connu dans la littérature.

2° *Le traitement local des hémorragies.* — C'est la seconde indication importante du sérum, qui se révèle, chez l'hémophile, un puissant agent d'hémostase. Appliqué correctement sur une plaie propre et débarrassée de ses caillots, le pansement sérique compressif arrête habituellement le saignement d'une façon immédiate et définitive.

Les injections de sérum peuvent également convenir dans le traitement préventif pré-opératoire : répétées l'avant-veille et la veille d'une intervention, elles atténuent considérablement les risques d'hémorragie.

Par contre, en présence d'accidents hémorragiques graves, la sérothérapie, d'action trop lente, doit céder le pas à la transfusion.

La transfusion.

Les hémorragies de l'hémophilie sont essentiellement justiciables de la transfusion : les premiers succès en furent publiés par FIESSLY de Lausanne, en 1922.

L'action de la transfusion est double : elle fournit au sang de l'hémophile les principes coagulants qui lui font défaut, en même temps qu'elle répare la déperdition sanguine. Et c'est à la conjonction de ces deux mécanismes que la transfusion est redevable de l'excellence de ses résultats.

L'efficacité de la transfusion sur le temps de coagulation fut démontrée par FIESSLY, dans sa communication à la Société Médicale des Hôpitaux du 12 décembre 1924.

Dans les 10 cas publiés, la transfusion de sang pur ou de plasma citraté amena des abaissements considérables du temps de coagulation, sans rapport étroit avec les quantités de sang injectées puisque des doses de 20 et 10 c.c. firent passer le temps de coagulation respectivement de 2 heures à 15 minutes et de 4 heures 1/2 à 40 minutes. Et, chez un enfant de 3 ans, une transfusion de 6 c.c. amena un sang incoagulable en 3 jours à un temps de coagulation de 23 minutes.

FIESSLY conclut à l'égale efficacité du sang pur et du plasma citraté. Il prétend, en outre, que, grâce à la transfusion, la correction *in vivo* est toujours réalisable, qu'elle est de courte durée — 24 heures — mais qu'elle est renouvelable à volonté.

En réalité, la transfusion ne rectifie pas toujours suffisamment le trouble de coagulation; mais elle agit alors par ses vertus réparatrices.

Ainsi, chez cet enfant de 12 ans qui, à la suite d'une avulsion dentaire ayant lisé le rebord alvéolaire et malgré une transfusion pré-opératoire de 200 c.c., dut recevoir en 15 jours 2 litres 1/2 de sang en 6 transfusions.

Ainsi surtout chez cet hémophile de 18 ans, hospitalisé pour un volumineux hématome de la hanche droite, la coagulation sanguine débute en 9 heures, s'achève en 20 heures. Malgré une transfusion de 150 c.c., l'hématome s'accroît et bientôt se fissure : dès lors l'intervention s'impose. Malgré une transfusion de 200 c.c., le soir de l'opération, se déclenche une hémorragie que ne tarissent ni transfusions répétées, ni sérum local.

Quelques jours plus tard, on doit réintervenir pour débrider une collection purulente. La transfusion pré-opératoire n'évite

pas une nouvelle hémorragie si brutale qu'en deux heures on est obligé de transfuser 2 litres 1/2 de sang.

Brusquement, le neuvième jour, l'hémorragie s'arrête.

Mais, en 23 jours, ce jeune homme avait subi 25 transfusions représentant 12 litres de sang!

Ces deux observations de Prosper-Emile Weil illustrent bien sa thèse : grâce aux transfusions multiples et abondantes, l'hémophile ne doit plus mourir d'hémorragies.

Il existe une autre indication de la transfusion, c'est le traitement préventif, pré-opératoire; pratiquée une heure avant l'intervention à la dose de 200 à 300 c.c., la transfusion met à l'abri des hémorragies post-opératoires presque à coup sûr si l'hémostase est possible.

Mais son effet est transitoire, et il ne faudra pas hésiter à la renouveler si, les jours suivants, des hémorragies secondaires apparaissent.

Tels sont les résultats et les indications de la transfusion; son action rapide et énergique en fait la médication d'urgence par excellence des grandes hémorragies. Malheureusement ses effets peu durables, ses lacunes et ses imperfections certaines ont amené les auteurs à expérimenter de nouveaux produits : nous envisagerons tout d'abord les extraits ovariens et les vitamines.

Les extraits ovariens.

L'idée de traiter l'hémophilie par les extraits ovariens n'est pas nouvelle, puisque dès 1905, Lachlan Grant, puis en 1909 Sir Almroth Wright, publiaient leurs premières observations.

Plus récemment, nous trouvons Heanek en 1923 et ses 7 cas traités par le corps jaune. Enfin en 1931 Mme Birch qui tenta de donner une base scientifique à la méthode.

Ce traitement paraît logique et repose sur les singularités de transmission de l'hémophilie héréditaire et familiale. Les mâles sont seuls atteints bien que les femmes transmettent la maladie. Il est donc raisonnable de supposer possible une action préservatrice de l'hormone sexuelle féminine.

Les recherches de Mme Birch semblaient appuyer cette hypothèse : elle ne put déceler, dans les urines de 5 hémophiles, aucune trace d'hormone femelle : et l'on sait que les urines de l'homme normal en contiennent en quantité notable. Ces résul-

tats furent entièrement infirmés par ceux de STETSON et par ceux de R.-L. BROWN.

Restait l'épreuve du traitement.

Les diverses hormones ovariennes furent expérimentées séparément :

L'extrait lutéinique permet à KOCSIS d'arrêter en 36 heures des hémorragies gingivales à la dose quotidienne de 125 milligrammes *per os*.

La folliculine donne un résultat favorable à PETRESCO et Mme E. VARESCO chez un grand hémophile. Soltopt JENSEN en obtient également un heureux résultat.

Mais ce sont les *Extraits ovariens totaux*, administrés par voie sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse ou même *per os* qui semblent avoir les meilleurs effets. C'est à eux que la plupart des auteurs donnent la préférence.

L'observation de KIMM et VAN HALLEN est particulièrement remarquable par la netteté et la rapidité du succès.

H.-P. KIMM et VAN HALLEN traitent un jeune hémophile, d'une dizaine d'années, chez lequel une plaie de la lèvre inférieure provoque une hémorragie incoercible avec anémie extrême à 2.000.000.

Les auteurs pratiquent une injection intramusculaire de 25 centigrammes d'extrait ovarien : l'hémorragie diminue. Une seconde injection, 11 heures plus tard, arrête l'hémorragie pour plus d'une journée. Il survient alors une légère reprise du saignement qu'une troisième injection jugule définitivement en 30 minutes. Par prudence, on poursuit les injections durant 6 jours. Dès le deuxième jour le temps de coagulation est normal.

Ce succès est d'autant plus remarquable que KIMM et VAN HALLEN se sont abstenus de toute autre thérapeutique locale ou générale.

Résultat brillant, malheureusement instable, comme d'ailleurs ceux de la transfusion. En effet, le temps de coagulation qui s'est maintenu normal durant les 6 jours du traitement est revenu au chiffre antérieur de 50 minutes le sixième jour après la dernière injection.

Mais, et c'est là peut-être le point le plus intéressant de cette observation, ces résultats sont reproduits à volonté au cours des semaines suivantes avec une remarquable constance. Trois

injections quotidiennes de 25 cgr. d'extrait ovarien suffisent à ramener le temps de coagulation à la normale pour 5 jours.

Plus tard même, une seule injection se montre capable de modifier les caractères biologiques du sang. Une heure après l'injection, le temps de coagulation s'abaisse de 45 à 32 minutes. Et, en 7 heures, le temps de rétraction tombe de 49 heures à 4 heures. Mais chaque fois, l'action s'épuise en 24 heures.

Kimm et Van Hallen ajoutent qu'ils ont tenté de doubler la dose sans meilleurs résultats.

Une observation de Foord et Dysart, moins précise, est également intéressante.

L'extrait ovarien, administré par voie buccale, a pu lui aussi, arrêter des hémorragies, à la vérité fort discrètes, dans une observation de Schiavo.

De ces observations rapportant le traitement d'accidents hémorragiques, rapprochons celles où les propriétés hémostyptiques de l'extrait ovarien furent éprouvées, préventivement, *avant une intervention chirurgicale:* tels sont les cas de Blalok et de Kocsis.

Le traitement de la diathèse hémophile a été tenté avec les extraits ovariens et Mme Birch, sur 19 cas suivis durant 6 mois, obtient des résultats favorables. La thérapeutique doit être indéfiniment poursuivie.

Des succès indiscutables, mais encore peu nombreux, peuvent donc s'inscrire à l'actif de la médication ovarienne. Malheureusement il faut leur opposer de longues listes d'observations où l'échec fut complet.

Tels les cas que publie L.-L. Tureen.

Tels les essais de Robert L. Brown, essais répétés avec des doses croissantes, et à la suite desquels, malgré une dose totale de 1.050 unités-rat. administrée en 48 heures, le temps de coagulation ne varie pas.

Tels enfin les 7 malades dont Stetson rapporte l'histoire. Chez deux hémophiles, les injections sous-cutanées de « Theeline » — substance œstrogène — répétées durant 3 et 7 jours, ne parviennent pas à arrêter une hémorragie et ne modifient pas le temps de coagulation.

Chez les cinq autres, malgré des traitements poursuivis entre 28 et 81 jours, Stetson n'obtient ni abaissement du temps de coagulation, ni amélioration clinique : et même, vers la fin du traitement, quatre d'entre eux présentent des hémarthroses spontanées.

Le simple exposé de ces résultats contradictoires suffit pour imposer au praticien la plus grande circonspection vis-à-vis de la médication ovarienne. Que le médecin tente, hors de toute urgence, de modifier le temps de coagulation par l'hormone femelle, fort bien. Mais, à l'heure actuelle, en présence d'une hémorragie sévère, il ne saurait s'autoriser d'une telle thérapeutique pour retarder tant soit peu le véritable traitement héroïque que constitue la transfusion.

Greffes ovariennes.

Les résultats favorables obtenus par l'administration prolongée d'hormones femelles devaient inciter les chirurgiens à tenter la greffe ovarienne pour modifier, d'une manière durable, la tare hémophilique.

Quelques tentatives intéressantes ont eu lieu, couronnées d'un succès partiel.

Birch greffe sous la paroi abdominale d'un hémophile, un fragment d'ovaire et le sang présente, pendant 5 mois, des caractères biologiques normaux.

Paul Niehans, dans deux observations, où il greffe l'ovaire sans son corps jaune, obtient une modification de la coagulabilité; dans un premier cas, le temps de coagulation s'abaisse de 5 heures à 1 heure 1/2; dans l'autre cas, de 5 heures à 2 heures 1/2, ce résultat ne se maintient que 6 mois.

Dans les deux observations où Paul Niehans greffe l'ovaire avec son corps jaune, il n'obtient aucun résultat, et le temps de coagulation ne varie pas.

Ces greffes ovariennes possèdent surtout, à l'heure actuelle, un intérêt théorique.

Vitamines.

Nouvelles venues dans la thérapeutique générale, les vitamines y occupent déjà une place de choix. Leur action complexe et bien souvent mystérieuse, s'étend maintenant à de nombreuses affections, bien éloignées, semblait-il, du cadre étroit des avitaminoses.

Il était raisonnable d'expérimenter, pour l'hémophilie l'efficacité de deux vitamines : la vitamine C et la vitamine D.

Vitamine C ou Acide ascorbique.

La rapidité prodigieuse avec laquelle les hémorragies du

scorbut cèdent à des doses infimes de vitamine C devait amener à en essayer les effets sur les autres syndromes hémorragiques : l'hémogénie et aussi l'hémophilie qui seule nous intéresse ici.

Les observations d'accidents hémophiliques traités par l'acide ascorbique sont encore rares.

Boger et Schroder rapportent deux cas favorables, cités par nous dans l'article du présent numéro consacré à l'action de la vitamine C.

Signalons qu'Emfinger confirme l'action favorable de la vitamine C dans l'hémophilie tandis que Grunke enregistre un échec : dans ce cas il est vrai, l'acide ascorbique fut administré par la bouche et non par la voie intraveineuse dont l'efficacité est bien plus considérable.

Ergostérine irradiée. Vitamine D.

L'application de la vitamine D au traitement de l'hémophilie procède d'une autre hypothèse, à savoir que, peut-être, une modification durable de la calcémie pourrait améliorer le syndrome sanguin de l'hémophilie.

A vrai dire, même dans les résultats favorables, l'amélioration clinique et hématologique ne fut jamais en rapport avec l'hypercalcémie.

Ces recherches ont été effectuées en Allemagne avec une ergostérine irradiée selon la méthode de Holtz : l'A. T., 10, par Pfenninger et Gissel.

Pfenninger publie deux observations heureuses chez deux jeunes hémophiles.

Quant aux cas relatés par Gissel ils sont passibles de sévères objections.

Pfenninger et Gissel insistent sur la nécessité d'administrer l'A. T. 10 à fortes doses : 10 c.c. la première semaine; 2 c.c. les semaines suivantes. Mais une surveillance régulière du calcium sanguin s'impose pour éviter les accidents d'hypercalcémie.

Signalons enfin une autre formule dans l'application des vitamines au traitement de l'hémophilie : celle de la *Nateina Llopis*, produit complexe comportant, outre les 4 vitamines A, B, C et D, du phosphate de chaux et du sucre de lait. Ses résultats sont véritablement peu probants.

Autres traitements de l'hémophilie.

A côté des thérapeutiques de choix que constituent la transfusion et les injections de sérums, à côté des extraits ovariens et des vitamines, il existe un nombre considérable de méthodes que nous allons maintenant passer en revue.

Nous étudierons :

d'abord les *Médications biologiques:*

les injections de peptone;

les extraits de plaquettes;

ensuite les *Médicaments chimiques:*

le chlorure de calcium intraveineux;

le citrate de soude;

le rouge Congo;

Les Médications biologiques.

Les injections de peptone:

Préconisée par NOLF pour le traitement des accidents hémorragiques de l'hémophilie, cette méthode fut appliquée en France, avec succès, pour la première fois en 1910 par NOBÉCOURT et TIXIER : dans ce cas, 11 injections sous-cutanées d'une solution de peptone de Witte à 5 % abaissèrent le temps de coagulation de 2 heures 1/2 à 15 minutes.

La solution utilisée était la suivante :

Peptone de Witte...........	5 gr.
ClNa.......................	0 gr. 50
Eau........................	100 gr.

Filtrer; stériliser à 120°.

Les injections, répétées tous les 2 ou 3 jours, ne produisent aucune réaction locale ou générale importante si l'on ne dépasse pas la dose de 3 c.c.

Les extraits de plaquettes:

La thérapeutique de l'hémophilie par extraits de plaquettes repose sur la constatation suivante : les plaquettes des hémophiles opposent une anormale résistance aux solutions non isotoniques et peut-être leur absence de destruction est-elle en partie responsable du retard de coagulation.

L'extrait de plaquettes (coagulène) à la dose de 5 c.c. permet à CHEVALLIER d'obtenir un heureux résultat chez un hémogénohémophilique dont le temps de saignement était de 42 minutes, le temps de coagulation de 56-66 minutes.

Les Médications chimiques.

Le chlorure de calcium intraveineux:

La thérapeutique de l'hémophilie par le calcium *per os* est fort ancienne et classique : le lactate de calcium, à la dose de 2 à 4 gr. était de prescription courante.

Mais le chlorure de calcium, administré par voie veineuse, donne des résultats incomparablement supérieurs.

Les trois observations du Professeur CARNOT et de BLAMOUTIER sont fort éloquentes.

Chez le premier hémophile le temps de coagulation est de 44 minutes 1/2. Après une série de 10 injections de 20 c.c. de chlorure de calcium à 5 %, il s'abaisse à 21 minutes. Après une seconde série, à 10 minutes, et ce résultat, confirmé par des examens ultérieurs se maintient pendant *8 mois*.

A ce moment le temps de coagulation est remonté à 28 minutes, 10 injections de chlorure de calcium le ramènent à 8 minutes.

Dix mois plus tard, le malade revient pour gingivorragies avec un temps de coagulation de 21 minutes. Nouvelle série de chlorure de calcium et, en 3 semaines, le temps de coagulation est tombé à 8 minutes.

Les deux autres observations illustrent des résultats analogues.

Les résultats obtenus par le traitement calcique intraveineux semblent donc intéressants par leur régularité et leur qualité; mais les observations sont encore trop peu nombreuses pour autoriser des conclusions définitives.

Le citrate de soude:

Le citrate de soude par voie *intraveineuse* est susceptible d'arrêter rapidement les accidents hémorragiques.

Ainsi PALMIERI, chez un hémophile récemment opéré de varicocèle, et après l'échec d'anticoagulants divers, obtient la cessation de l'hémorragie à la suite d'une seule injection intraveineuse de 30 c.c. d'une solution fraîche de citrate de soude à 20 %.

PALMIERI insiste sur la nécessité d'employer une solution récemment préparée et de pousser l'injection très lentement pour éviter des accidents.

Par contre, *le citrate de soude par voie sous-cutanée* en solution isotonique à 3,5 % ne donne à KREINER que des résultats partiels et insuffisants.

Le rouge Congo:

Signalons que WALDORF et ALVAREZ ont appliqué au traitement de l'hémophilie les propriétés antihémorragiques du rouge Congo, sans grand résultat d'ailleurs. Chez deux malades les accidents de l'hémophilie furent atténués mais la coagulation sanguine ne varia pas.

Parmi les autres traitements de l'hémophilie, nous nous contentons de citer :

L'euphylline, très voisine de la théobromone.

Les petites saignées répétées, proposées par SAHLI, qui entraîneraient des modifications de la coagulabilité sanguine.

Divers régimes enfin, les uns riches en fruits et en substances minérales, les autres riches en lipoïdes et en hydrates de carbone.

Et surtout la *Méthode de Whipple:* PICKERING obtient des résultats favorables chez trois hémophiles par l'absorption quotideinne de 200 grammes de foie de veau.

Indications thérapeutiques.

De l'exposé objectif des méthodes et de leurs résultats, découlent des conclusions que nous nous proposons de grouper maintenant en un chapitre essentiellement pratique.

Envisageant séparément les diverses éventualités qui peuvent se présenter au médecin, nous dresserons, pour chacune d'elles, le tableau schématique de leurs *indications thérapeutiques.*

Et nous étudierons successivement :

— le traitement d'urgence des hémorragies de l'hémophilie;

— la thérapeutique préventive pré-opératoire;

— enfin le traitement de fond de la diathèse hémophilique.

Traitement d'urgence des hémorragies de l'hémophilie.

1° *La transfusion:*

La transfusion, par sa double action coagulante et réparatrice, constitue, indiscutablement, la véritable *thérapeutique d'urgence* des hémorragies.

Elle doit être obligatoirement pratiquée :

Si l'hémorragie est abondante;

Si une hémorragie légère persiste malgré des essais thérapeutiques qu'on ne s'attardera pas à poursuivre.

Après les précautions d'usage dans le choix du donneur, on

transfusera 200 à 300 c.c. de sang, rarement davantage si l'anémie est très accentuée.

Le sang peut être employé pur ou citraté.

En règle, la transfusion amène l'arrêt rapide du saignement.

Si l'hémorragie reparaît quelques heures plus tard, une nouvelle transfusion s'impose.

Parfois, malgré les transfusions, les hémorragies se poursuivent ou se répètent. Si, en effet, la transfusion est la médication héroïque de l'hémorragie hémophilique, elle ne suffit pas toujours à l'enrayer rapidement. Certes il ne faut pas dans ce cas suspendre son emploi car son rôle réparateur est primordial devant le danger immédiat de l'anémie aiguë; mais il ne faut pas oublier que d'autres thérapeutiques peuvent et doivent lui être associées.

Nous citerons surtout :

La sérothérapie intramusculaire: on injecte 20 c.c. d'un sérum quelconque, humain ou équin tel que le sérum antidiphtérique. Le sérum est d'autant plus actif qu'il est plus jeune; il agit en 12 à 24 heures.

Les extraits d'ovaire: Kimm et Van Hallen conseillent l'injection intramusculaire d'extrait ovarien total, à la dose de 0 gr. 25 soit 1 c.c. renouvelée toutes les 6 heures jusqu'à l'arrêt de l'hémorragie. Puis les résultats seront maintenus et consolidés par 6 injections quotidiennes.

Rappelons enfin que divers auteurs ont obtenu des résultats favorables avec les injections sous-cutanées de peptone ou d'extrait de plaquettes, les injections intraveineuses de chlorure de calcium et de citrate de soude.

Enfin il est souvent fort utile d'employer les médications antihémorragiques d'usage courant, et en particulier l'extrait de lobe postérieur d'hypophyse dont l'action est parfois remarquable.

Outre ce traitement général, les hémorragies de l'hémophile comportent bien entendu un *traitement local.*

Celui-ci est de la plus haute importance toutes les fois que le siège de l'hémorragie est accessible.

Il consiste à nettoyer méticuleusement la plaie et les caillots dont elle est couverte par un grand lavage au sérum physiologique, puis à appliquer une gaze largement imbibée de sérum — par exemple de sérum antidiphtérique —. Le sérum humain ou le sang citraté posséderaient une meilleure action hémosta-

tique (P.-E. WEIL). L'extrait d'ovaire, en application locale, aurait un pouvoir analogue (KOCSIS).

On termine le traitement local par un pansement fortement compressif.

Enfin il est évident que, lorsque la chose est possible, la ligature du vaisseau qui saigne doit être le premier temps du traitement.

Thérapeutique préventive pré-opératoire.

Les hémorragies post-opératoires sont, chez les hémophiles, constantes et graves; et, fait important, elles sont parfois la révélation d'une tare sanguine jusque là ignorée.

Aussi à l'heure actuelle, nombre de chirurgiens et de spécialistes n'interviennent-ils plus sans s'être assurés, systématiquement, d'une coagulation sanguine normale. Cette technique mérite d'être généralisée, surtout, peut-être, en chirurgie dentaire et en oto-rhino-laryngologie où l'hémostase est pratiquement impossible.

Il est bien évident qu'un sujet au temps de coagulation franchement anormal, ne saurait être prémuni contre les hémorragies post-opératoires après la simple absorption de quelques grammes de chlorure de calcium ou même d'ampoules de sérum.

Au contraire, un traitement préventif bien conduit met effectivement le malade à l'abri de toute complication hémorragique, chaque fois qu'une hémostase soigneuse est réalisable.

La technique la plus efficace est la suivante :

L'avant-veille et la veille de l'intervention: injection intramusculaire de 20 à 40 c.c. de sérum.

Une heure avant l'intervention: transfusion de 200 à 300 c.c.

Lorsqu'il est impossible de pratiquer une bonne hémostase, par exemple si un drainage est nécessaire, ou après amygdalectomie ou extraction dentaire, le saignement immédiat est minime. Mais quelques heures plus tard, peut survenir une hémorragie sérieuse. Elle nécessite le traitement habituel : pansement sérique compressif et nouvelle transfusion.

D'autres médications préventives ont été préconisées et en particulier :

les injections intramusculaires de 0 gr. 25 — soit 1 c.c. — d'extrait ovarien total, renouvelées soit 24, 12 et 6 heures avant

l'opération, soit les 4 jours qui précèdent l'intervention et 2 heures après celle-ci.

Dans tous les cas, il est utile, avant d'intervenir, de s'assurer de l'efficacité du traitement préventif par la mesure du temps de coagulation.

Traitement de la diathèse hémophilique.

Le traitement de fond de l'hémophilie pose ses problèmes sous un angle assez différent. En l'absence d'hémorragies, en effet, tout caractère d'urgence thérapeutique disparaît et le praticien est alors autorisé à éprouver l'efficacité de diverses méthodes.

La première place doit rester à :

La sérothérapie.

Les injections de sérum sont devenues le traitement pour ainsi dire classique de la diathèse hémophilique.

Nulle médication nouvelle ne peut lui être comparée pour l'efficacité, longuement éprouvée, de ses résultats.

La technique est simple : injection sous-cutanée, tous les mois, de sérum à la dose de 10 à 20 c.c. selon l'âge ou encore 30 c.c. tous les deux mois.

Les accidents sériques sont bénins chez l'hémophile ; on les préviendra en donnant, les 8 jours qui précèdent l'injection, 1 gr. de chlorure de calcium *per os* (P.-E. Weil).

Les extraits d'ovaire.

Les extraits d'ovaire ont, jusqu'ici, donné peu de succès dans le traitement de fond de l'hémophilie.

Même dans les observations favorables, l'accélération de la coagulabilité sanguine ne dure pas et le traitement doit être indéfiniment prolongé, plus astreignant encore que le traitement sérothérapique.

Nous rappellerons plutôt une fois de plus les bons effets des injections de peptone et surtout du chlorure de calcium intraveineux qui mérite sans doute d'être employé systématiquement dans tous les cas d'hémophilie.

***

La conclusion de cet exposé est simple :

Nous possédons, contre les accidents hémorragiques, des techniques efficaces, telles les transfusions répétées grâce auxquelles,

presque toujours, l'hémophile peut traverser le stade périlleux de l'hémorragie incoercible.

Par contre aucune médication ne permet d'amender, d'une manière durable, la diathèse hémophilique et les meilleures médications, telle la sérothérapie, exigent des traitements indéfiniment poursuivis.

Jamais l'hémophilie ne guérit.

C'est pourquoi, malgré le nombre et la valeur des thérapeutiques proposées, malgré les progrès considérables réalisés au cours de ces trente dernières années, le pronostic général de l'hémophilie demeure toujours réservé.

BIBLIOGRAPHIE

1. Prosper-Emile WEIL : *Presse Médicale*, 27 février 1929.
2. Prosper-Emile WEIL: *Presse Médicale*, 8 juillet 1931.
3. Prosper-Emile WEIL : *Société Française d'Hématologie*, 5 mars 1936.
4. CARROLL, LAFLEUR, BIRCH M. D. : Hemophilia and The Femal Sex Hormon. *The Journal of the Medical Association*, 25 juillet 1931.
5. R. P. STETSON, FORKNER, CHEW et RICH : Negative effect of prolonged administration of ovarian substances. *The Journal of the American Medical Association*, n° 102, avril 1934.
6. BROWN : *New England J. Med.*, 28 septembre 1933.
7. A. G. KOCSIS : Female Sex Hormones in Hemophilia. *Gyoggaszat*, 19 août 1934.
8. ETHESCO et Mme E. VANESCO : *Académie de Médecine de Roumanie*, 31 mars 1936.
9. H. T. KIMM et VAN HALLEN : *The Journal of American Medical Association*, n° 12, 17 septembre 1932.
10. FOORD et DYSART : *The Journal of the American Medical Association*, n° 17, 23 avril 1932.
11. SCHIAVO : *Il Policlinico*, t. XLI, n° 48, 3 décembre 1934.
12. CARROLL, LAFLEUR, BIRCH. M. D. : *The Journal of the American Medical Association*, 5 novembre 1932.
13. TUREEN: *American Journal Medic.*, Sc. 188, août 1934.
14. Paul NIEHANS : *Schweizerische medizinische Wochenschrift*, n° 1, 4 janvier 1931.
15. BÖGER et SCHRÖDER : *Munchener Medizinische Wochenschrift*, n° 35, p. 1336, 31 août 1934.
16. GRUNKE : *Medizinische Klinik*, t. 32, n° 2, 10 janvier 1936.
17. PFENNINGER : *Deutsche Zeitschrift für Chirurgie*, 4 janvier 1935.
18. GISSEL : *Zentral Blat für Chirurgie*, 1934, p. 2488.
19. NOBECOURT et TIXIER in Robert JEUDON : Traitement de l'Hémophilie par la peptone, *Thèse Paris*, 1921.
20. CHEVALLIER : *Societé Française d'Hématologie*, 5 février 1935.
21. WOEHLISH : *Deuts. Mediz. Woch. Leipzig.* p. 1245, 1921.
22. HERBEUVAL : *Thèse Nancy*, 1927.
23. CARNOT et BLAMOUTIER in PATRICK BRENNAN : Les injections intraveineuses de Chlorure de Calcium dans l'Hémophilie, *Thèse Paris*, 1925.
24. PALMIERI : *Il Policlinico*, 24 septembre 1928.
25. KREINER : *Klinische Wochenschrift*, n° 49, p. 1906, 9 décembre 1933.
26. WALDORP et ALVAREZ : *Semana Médica*, t. XLII, n° 1, 3 janvier 1935.
27. PICKERING : in *The Lancet*, CCXVI, 15-6, 1929.
28. Prosper Emile WEIL et MASSART : *Revue de Chirurgie*, p. 199, 1931.

L'ÉTIOLOGIE ET LE TRAITEMENT DE L'AGRANULOCYTOSE

PAR

André PLICHET

L'Agranulocytose est une affection aiguë caractérisée par une angine avec ulcération des muqueuses, un état toxi-infectieux grave et au point de vue hématologique par une chute considérable des leucocytes polynucléaires à la place de la leucocytose habituelle dans les infections.

Décrite pour la première fois en 1922 par Schultz, le cadre de cette affection s'est considérablement élargi par l'apport de nombreuses observations. On sait actuellement qu'à côté de l'agranulocytose pure, essentielle, cryptogénétique de Schultz, il existe des agranulocytoses beaucoup plus fréquentes dues à des infections connues ou à des intoxications.

L'Agranulocytose primitive survient brusquement chez des sujets aux environs de la cinquantaine et plus spécialement chez les femmes au moment de la ménopause. L'affection débute brusquement par un malaise intense, une sensation de courbature généralisée, parfois des frissons, une épistaxis et généralement une brusque ascension thermique aux environs de 40° et une angine. L'état général profondément atteint fait immédiatement penser à une infection généralisée. On pratique un examen de sang, l'hémoculture est négative et on est surpris de trouver une leucopénie très accentuée avec disparition presque complète des polynucléaires neutrophiles sans formes anormales.

Rien dans l'état antérieur de ces sujets ne semble disposer à cette déficience leucocytaire. On ne trouve pas de passé hémorragique, ni hémogénie, ni hémophilie. On ne trouve pas de sensibilité particulière aux angines, aux infections.

L'angine du début va s'accentuer. Parfois d'ailleurs, elle apparaît plus tardivement. Les lésions bucco-pharyngées passent par différents stades : érythème d'abord, puis tuméfaction avec

enduit blanchâtre soit pultacé, soit jaune verdâtre et d'aspect pseudo-membraneux, diphtéroïde. Mais très rapidement on arrive au stade ulcéreux. Les ulcérations sont lenticulaires ou nummulaires, à fond sanieux, sphacélique ou nécrotique. Ces différents aspects peuvent se voir simultanément en des points différents de la muqueuse bucco-pharyngée. Les amygdales sont le plus souvent intéressées dès le début, parfois au niveau d'une crypte; dans d'autres cas, c'est la gingivite qui domine surtout au niveau des incisives inférieures, d'autres fois c'est la langue qui est atteinte et qui se couvre d'un enduit sec et noirâtre avec des zones nécrotiques. Le voile du palais, les piliers, la luette, le pharynx sont le plus fréquemment atteints. Parfois le processus s'étend au larynx, exigeant la trachéotomie d'urgence.

Des phénomènes œdémateux et d'allure inflammatoire peuvent compliquer le processus ulcéreux, rappelant l'angine de Ludwig. Mais le plus souvent la muqueuse reste pâle, sans réaction inflammatoire au voisinage des zones ulcérées et nécrosées. En aucun cas, il n'y a formation de collection suppurée.

A ces lésions ulcéreuses peuvent se joindre des lésions hémorragiques, mais elles sont toujours peu accentuées, par là, les lésions buccales de l'agranulocytose diffèrent quelque peu de celles de la leucémie aiguë (AUBERTIN).

Les ganglions angulo-maxillaires et carotidiens ne sont en général ni augmentés de volume, ni sensibles à la pression, leur tuméfaction, quand elle existe, demeure minime et très localisée à un petit groupe ganglionnaire. Les ganglions axillaires et inguinaux ne sont jamais atteints comme dans la leucémie aiguë (AUBERTIN).

L'haleine est fétide, quelquefois putride, la salivation peut être abondante, maladorante, la voix est nasonnée, la dysphagie intense, la déglutition pénible.

Les lésions ulcéreuses qui font penser à la diphtérie maligne, parfois, ne restent pas localisées. D'autres muqueuses peuvent être atteintes : muqueuse du vagin, muqueuse du col utérin, muqueuse du rectum simulant le cancer du rectum, muqueuse de l'estomac, du duodénum donnant de la diarrhée et qui sont des trouvailles d'autopsie.

La peau elle-même peut être le siège de lésions nécrotiques. Au premier stade, ce sont des bulles ou des vésico-pustules d'aspect varicelliforme mais de plus grande taille pouvant atteindre un centimètre de diamètre. Leur contenu est séro-sanguinolent ou louche, elles s'ouvrent ou laissent une perte de sub-

stance recouverte généralement d'un enduit blanchâtre. Le liquide de ces bulles contient soit des staphylocoques, soit du streptocoque et au point de vue cytologique, il ne renferme que des mononucléaires. Les plaques de nécrose cutanée succèdent aux bulles ou se produisent d'emblée. Elles siègent à la face, à la région cervicale, aux doigts. Plus rarement on note des placards érysipélatoïdes plus ou moins étendus, rosés, qui ne suppurent pas et ne sont pas douloureux.

L'état général est grave. La température peut être en plateau à 40° ou oscillante entre 39 et 41°. La langue est sèche, rôtie, le facies rappelle celui de la dothiénentérie dans sa forme adynamique. Le malade est souvent subictérique et pour SCHULTZ, l'ictère est un des symptômes cardinaux. A la vérité, il manque très souvent mais on peut déceler un ictère latent par la recherche de la bilirubinémie dans le sérum sanguin (BENHAMOU).

Par ailleurs, l'examen viscéral est négatif. La rate est généralement normale. Au cœur on ne constate qu'une tachycardie en rapport avec la fièvre, il n'y a ni souffle d'endocardite, ni signes de défaillance du myocarde, ce qui fait éliminer l'endocardite infectieuse. L'examen du poumon est muet. A la phase terminale on pourra trouver des foyers de bronchopneumonie. Les urines sont légèrement albumineuses et ne contiennent pas de sang. L'examen du système nerveux est négatif; il n'y a pas de signes de réaction méningée. Enfin dans les formes pures, il n'y a ni signe du lacet, ni phénomènes hémorragiques.

L'état général du malade s'aggrave rapidement, la prostration s'accentue et la mort survient en 10 ou 15 jours dans l'adynamie et le collapsus. Parfois l'état général paraît influencé par le traitement mis en œuvre, les lésions nécrotiques s'éliminent, les ulcérations se cicatrisent; parallèlement le chiffre leucocytaire augmente progressivement, le taux des polynucléaires remonte avec ou sans poussées de myélocytes et d'éosinophiles et l'on peut même assister à une phase réactionnelle de polynucléose. Cette amélioration est lente.

Devant un pareil tableau clinique, on ne peut s'empêcher de penser d'abord à la typhoïde et ensuite à la diphtérie maligne, diagnostics que rapidement l'hémoculture, l'examen bactériologique éliminent, ainsi que l'évolution de la maladie. L'examen du sang fait faire le diagnostic.

Le chiffre des globules rouges est sensiblement normal aux environs de 4 millions. L'hémoglobine reste normale. La mor-

phologie globulaire est normale, pas d'anisocytose, ni d'hypercytose, pas de globules nucléés, pas d'augmentation de réticulocytes. La résistance globulaire est normale. Les plaquettes sont en nombre normal. La coagulation est normale ainsi que le temps de saignement; la rétractilité du caillot est normale.

C'est uniquement du côté des globules blancs que l'on trouve des anomalies, elles se résument en deux mots : leucopénie extrême et chute considérable du taux des polynucléaires neutrophiles.

La leucopénie, constante, est plus marquée que dans toute autre affection y compris l'anémie aplastique; les chiffres notés vont de 2.000 à 300; les chiffres inférieurs à 1.000 sont très fréquemment notés et les chiffres inférieurs à 500 ne sont pas extrêmement rares. Cette leucopénie est généralement très nette dès le premier examen, mais elle s'accentue par la suite progressivement, le chiffre trouvé aux approches de la mort étant le plus bas; toutefois, il n'y a pas de parallélisme absolument rigoureux entre la sévérité des signes cliniques et l'importance de la leucopénie bien que dans les cas suivis de guérison, le chiffre leucocytaire n'ait pas été parmi les plus bas (Aubertin).

Sur lames colorées, les polynucléaires neutrophiles tombent au-dessous de 5 % et assez souvent à 2 et même 1 %. En somme leur chiffre tend à zéro.

La morphologie de ces polynucléaires est peu modifiée. On ne trouve pas de myélocytes neutrophiles, ni de myéloblastes. Les éosinophiles sont également absents. Leur présence représente un élément favorable. Il en est de même des mastzellen (Aubertin).

Les mononucléaires (lymphocytes, mononucléaires moyens et monocytes) forment donc la presque totalité des globules blancs et leurs proportions respectives restent normales. On peut voir même, dans le sang, apparaître parfois des poussées éphémères de formes jeunes de la série lymphocytaire. Si dans le but d'étudier les réserves leucocytaires on pratique l'épreuve de l'adrénaline, on ne constate pas de chasse leucocytaire appréciable. Si elle se produit, elle est constituée par des mononucléaires et des monocytes (Benhamou).

*
**

Formes cliniques.

Mais à côté de cette forme pure, il est des cas où l'atteinte

toxi-infectieuse ne se contente pas de frapper les polynucléaires mais frappe encore la lignée rouge.

Il existe une *agranulocytose avec anémie* où la symptomatologie est la même que celle que nous venons de décrire mais, s'y ajoutant, on note une anémie progressive. Cette anémie est une anémie hypochrome mais les globules blancs manquent le plus souvent et les réticulocytes y sont en proportion très faible. La formule blanche reste la même. Ces caractères joints à ceux si spéciaux de la formule leucocytaire rapprochent cette forme de l'anémie aplastique dont elle diffère par sa marche suraiguë et par la plus grande importance de la granulopénie (Aubertin). Cependant ce sont en général des cas à évolution lente (trois à quatre semaines).

L'**agranulocytose avec syndrome hémorragique** peut également se rencontrer. Il s'agit ici d'un syndrome mixte. A l'angine, aux lésions bucco-pharyngées s'associent des hémorragies internes, des hématuries, du mélœna. Aux signes hématologiques de l'agranulocytose s'ajoutent une diminution des plaquettes, un allongement du temps de saignement, un retard de la coagulation et un signe du lacet positif.

Enfin, on peut trouver encore dans un syndrome plus complexe, l'agranulocytose associée à une anémie aiguë du type aplastique et à un syndrome hémorragique du type aplastique, évoluant de façon suraiguë. Ce sont des cas que l'on peut appeler avec Franck « aleucie hémorragique » et qui ont pour substratum anatomique une insuffisance médullaire totale à forme aiguë, d'origine toxique ou infectieuse (Aubertin).

*
**

Etiologie.

Ainsi à la forme pure décrite par Schultz s'apparentent plusieurs formes qui associent à l'agranulocytose soit un trouble de l'érythropoïèse, soit des manifestations hémorragiques. Ces formes comme d'ailleurs l'angine agranulocytique de Schultz peuvent être primitives, cryptogénétiques ou secondaires, soit à une infection, soit à une intoxication.

La gravité de la maladie, l'intensité des phénomènes généraux avaient orienté les premières recherches vers l'hypothèse d'une septicémie. Des hémocultures ont montré la présence de microbes connus, streptocoques, staphylocoques, pneumocoques,

pyocyaniques et parfois la présence de plusieurs microbes dans une même hémoculture. Ces microbes du reste furent retrouvés au niveau des lésions bucco-pharyngées. D'autres hémocultures restèrent négatives et l'on invoque un germe inconnu, un virus filtrant « myélotrope » qui aurait la propriété de détruire non seulement les polynucléaires dans le sang circulant, mais leurs ancêtres dans les organes hématopoïétiques. On a pu conférer à l'animal une leucopénie avec dimiuntion des polynucléaires en lui injectant la salmonellose *sui pestifer*. Miss LOWETT a obtenu la granulopénie par injection de bacille pyocyanique et BERCHMANN a observé un malade infecté par un staphylocoque hémolytique dont chaque poussée septicémique s'accompagnait de neutropénie; ce staphylocoque injecté aux animaux produisait également de la leucopénie. Mais les germes divers tirés du sang des malades, s'ils ont pu donner des formes frustes, n'ont jamais pu reproduire toutes les manifestations de l'agranulocytose et d'autre part des intoxications telles que celles par le benzol, les arsénobenzols, les préparations auriques, en dehors de toute infection, peuvent produire exactement chez l'homme et chez l'animal, l'agranulocytose.

*
**

L'AGRANULOCYTOSE TOXIQUE

Dès l'introduction en thérapeutique des arsénobenzènes, on signala leur nocivité pour les organes hématopoïétiques. On décrivit des anémies post-arsénobenzoliques, des troubles de l'équilibre leucocytaire qu'on rattacha un moment au choc anaphylactique. Puis quand l'agranulocytose fut connue, on retrouva dans des observations publiées sous une autre rubrique des faits de granulopénie avec lésions ulcéro-nécrotiques de la muqueuse bucco-pharyngée; ensuite furent apportées des observations de véritable agranulocytose et actuellement le nombre de documents est considérable. C'est dans cette forme d'agranulocytose toxique, disent AUBERTIN et Robert LÉVY que l'on saisit le mieux tous les liens de parenté qui existent entre la forme pure de SCHULTZ et les syndromes agranulocytaires associés à d'autres manifestations sanguines.

L'étiologie de cette agranulocytose consécutive à l'arsénobenzol était facile à découvrir. On savait depuis longtemps, par l'observation de cas d'intoxication professionnelle, que le benzol

était toxique pour les éléments du sang et en particulier pour les polynucléaires. Le benzol a été même préconisé pour le traitement de la leucémie myéloïde. Kracke, en 1931, avait pu reproduire chez l'animal le syndrome sanguin et le syndrome septicémique de l'agranulocytose en faisant des injections sous-cutanées d'acide ortho-oxybenzoïque ou des injections intra-veineuses d'hydroquinone ,tous corps à noyau benzolique.

Mais d'autres corps indépendants du benzol se sont montrés générateurs d'agranulocytose, le bismuth notamment, et dans ces dernières années les observations se sont multipliées de cas d'agranulocytose consécutifs à des injections de composés auriques.

La liste des composés chimiques capables d'engendrer ce syndrome agranulocytose s'est allongée, ces temps derniers d'une façon inattendue.

En novembre 1931, Madison et Squier observaient une agranulocytose qui s'acheminait vers la guérison quand ils s'aperçurent, au bout d'un certain temps que l'état restait stationnaire et qu'à nouveau les granulocytes disparaissaient.

Une enquête serrée leur apprit que le malade prenait un médicament composé d'un barbiturique et de pyramidon et qu'il avait suivi cette même médication avant le développement de l'agranulocytose pour lutter contre une insomnie tenace. La suppression de ce médicament amena la guérison. Peu de temps après, ils eurent l'occasion d'observer un second malade agranulocytique qui prenait un composé analogue et qui guérit également par suppression du médicament.

Ces deux cas montrèrent à Madison et à Squier l'importance de ces médicaments dans l'étiologie de l'agranulocytose et systématiquement, ils recherchèrent cette étiologie dans les cas qu'il leur fut donné d'observer. Ils trouvèrent 14 cas où l'on pouvait relever, dans les jours qui précédèrent la maladie, la prise, soit d'un composé de pyramidon et de barbiturique (7 cas), soit de pyramidon seul (6 cas), soit de pyramidon associé avec un autre médicament

Les doses étaient variables de 0,20 à 0,60 centigramme par jour. La date d'apparition du syndrome est également variable : onze jours pour un cas, dix mois de prise quotidienne dans un autre cas. Le pronostic de cette agranulocytose toxique n'est pas toujours favorable. Chez 6 malades qui avaient continué l'usage de leur médicament nocif, la mort survint très rapidement en dépit d'une médication active et souvent couronnée

de succès par ailleurs. Chez les autres qui n'absorbèrent plus ce médicament, on compta encore deux morts, les six autres guérirent et revus deux ans après sont en bonne santé; seul un d'entre eux qui reprit du pyramidon eut une rechute.

Depuis ce travail princeps, on trouve un nombre de cas considérable d'agranulocytose consécutifs à l'absorption de pyramidon ou de ses associations dans les journaux américains et anglais. GRANT, HENCH, MAC GUIRE apportèrent l'appui de leurs observations à l'hypothèse étiologique de MADISON et à SQUIER.

WATKINS, sur 32 cas de granulopénie observés à la Clinique Mayo, retrouve cette étiologie chez 21 malades, les autres ne pouvant affirmer qu'ils n'avaient pas pris du pyramidon au cours de la longue maladie chronique pour laquelle ils avaient été soignés avant d'être atteints d'agranulocytose.

HOFFMANN, BUTT et HICKEY rapportent 12 cas d'agranulocytose où les sujets avaient pris du pyramidon seul. HOLTEN, NIELSEN et TRANSBOL d'une part, RAWLS, d'autre part rapportent les premiers, 5 cas, le second, 2 cas analogues. En Suisse L.-D. STEIN a observé plusieurs cas consécutifs à l'administration de pyramidon. F. PLUM (de Copenhague) dans un article récent a relevé dans la littérature 128 cas d'agranulocytose consécutifs à l'absorption de pyramidon dont 70 cas mortels.

Au cours des recherches sur l'étiologie de l'agranulocytose toxique, les auteurs ont également observés un certain nombre de cas où le dinitrophénol a produit cette maladie, ce qui ne saurait surprendre étant donné que ce corps contient lui aussi un radical benzolique. Ces faits seraient donc à rapprocher de l'agranulocytose consécutive aux injections d'arsénobenzol.

Stéphen BOHER cite le cas d'une jeune fille pesant 82 kg. qui prit, en 4 mois, 21 gr. 80 de dinitrophénol. Alors qu'elle avait maigri quelques mois auparavant de 8 kg. 600 par le seul régime, par cette quantité énorme de dinitrophénol elle ne réussit à maigrir que de 5 kg. 100 et contracta une granulopénie extrême. HOFFMANN, BUTT et HICKEY ont observé une agranulocytose consécutive à la prise de 0,10 cgr. par jour de dinitrophénol pendant deux semaines. DAVIDSON et SHAPIRO rapportent le cas d'une malade qui ayant pris une dose de 0,30 cgr. par jour de dinitrophénol pendant 20 jours eut un ictère, une ulcération du pilier droit de l'amygdale, une température élevée

et une chute des globules blancs à 1 100 avec 5 % de polynucléaires.

Depuis ces observations, des cas de plus en plus nombreux ont été publiés dans les journaux anglais et américains d'agranulocytose consécutive à l'absorption de dinitrophénol.

***

L'agranulocytose consécutive à l'ingestion de pyramidon ou d'une association de pyramidon et de barbiturique soulève plusieurs questions sur le rôle respectif des barbituriques et du pyramidon dans la genèse de cette granulopénie.

Tout d'abord, les barbituriques sont-ils capables de donner à eux seuls une agranulocytose toxique? Jamais cette maladie n'a été observée chez les épileptiques qui prennent, pendant des années parfois, des doses élevées de barbituriques ou bien chez des sujets qui dans un but de suicide ont ingéré des quantités considérables de cette substance.

Par contre il est difficile de nier que le pyramidon puisse causer l'agranulocytose. Les faits cités par MADISON et SQUIER ont une valeur quasi expérimentale. La rapidité de la diminution des polynucléaires après l'administration d'une petite dose de pyramidon chez certains sujets, le retour à la normale des éléments du sang dès qu'on cesse de donner du pyramidon indiquent incontestablement le rôle nocif de ce corps pour les globules blancs.

D'autre part, il est évident que depuis le mémoire de SCHULTZ datant de 1922, les cas d'agranulocytose sont devenus très nombreux. En 1927, KASTLIN ne pouvait réunir que 42 cas dans toute la littérature médicale. Depuis cette date il en a été publié plus de 300 cas. Cet accroissement coïncide justement avec l'apparition, en thérapeutique, d'une quantité considérable de produits nouveaux composés de pyramidon et de barbituriques. En effet l'adjonction de barbiturique augmente les propriétés analgésiques et antalgiques du pyramidon. Il est à remarquer également, ajoutent MADISON et SQUIER, que l'agranulocytose toxique a été observée surtout chez les médecins, les femmes de médecins, les infirmières, le personnel hospitalier qui ont, bien plus que les autres personnes, ces spécialités pharmaceutiques à leur disposition. Au Danemark, depuis que cette étiologie spéciale de l'agranulocytose est connue et que l'on évite de donner à des sujets sensibilisés de pareilles prépara-

tions, l'agranulocytose a disparu, alors que l'Hôpital des Epidémies de Copenhague en avait reçu l'année précédente, cinq cas en cinq mois (P. PLUMN).

Le pyramidon, comme le dinitrophénol, contient un chaînon benzolique et comme tel, il doit se ranger au côté des arsénobenzènes dont on connaît l'hémonocivité. Mais étant donné que le pyramidon est un corps journellement employé en thérapeutique, il faut bien admettre chez les sujets atteints d'agranulocytose une certaine sensibilité au pyramidon.

Pour MADISON et SQUIER, les prises répétées de pyramidon créent chez certains sujets une hypersensibilité au médicament. Il se fait un choc anaphylactique, mais ici la leucopénie persiste en raison peut-être d'une débilité particulière de la moelle osseuse et les manifestations septicémiques sont secondaires à cette disparition des éléments sanguins de défense.

Cette opinion pathogénique est à rapprocher de celle d'AUBERTIN. Une infection banale ou un toxique frappant un sujet en état de méiopragie fonctionnelle de la moelle osseuse détermine une sidération et une dégénérescence des centres granulopoïétiques. AUBERTIN parle de méiopragie fonctionnelle, car il est prouvé que le sang de ces sujets est morphologiquement normal avant l'atteinte agranulocytique. Dès lors la leucocytose réactionnelle après l'infection ou l'intoxication ne se produit pas; les tissus privés de neutrophiles ne peuvent se défendre des ulcérations dues à des pullulations microbiennes surviennent, qui peuvent amener une bactériémie terminale.

L'usage si répandu du pyramidon fait qu'on ne peut songer à l'interdire. On ne peut pas songer non plus à se priver d'une médication qui rend de réels services. Il est rare que les malades sensibilisés à cette médication ne soient pas justement avertis par une manifestation d'intolérance : vertiges, frissons, éruptions. Dans ce cas, il sera bon de remplacer le pyramidon par une autre substance analgésique. S.-C. DYKE qui a eu l'occasion d'observer plusieurs cas d'agranulocytose consécutifs au pyramidon pense qu'en plus d'une sensibilité à ce médicament il existe, chez ces sujets, un facteur endocrinien, très probablement un trouble dans la sécrétion des glandes génitales aussi bien femelles que mâles.

Le traitement.

Des thérapeutiques les plus variées ont été opposées à cette maladie.

Tout d'abord devant l'état septicémique et aussi en raison de la mise en évidence de germes infectieux, on s'adressa aux antiseptiques médicamenteux. L'arsenic, les novarsénobenzols, le mercurochrome, l'acridine, la trypaflavine ont été employés. On signala des succès avec le sérum antistreptococcique polyvalent qui paraissent d'ailleurs avoir été indépendants de l'action thérapeutique.

Cette médication anti-infectieuse fut rapidement abandonnée et on employa surtout des médications capables de stimuler les fonctions de la moelle osseuse.

Friedmann, le premier, observa que l'irradiation à faible dose (50 à 100 R) des os longs au niveau des épiphyses et du sternum amène dans les heures qui suivent l'apparition des globules jeunes de la série médullaire et dans trois cas sur quatre, obtint un effet favorable sur la leucopénie mais aucun succès sur les symptômes infectieux. Plusieurs auteurs à sa suite essayèrent cette thérapeutique avec des effets divers.

La transfusion a été également préconisée avec l'idée que le sang du donneur fournit au malade non pas les éléments granuleux qui lui manquent mais le principe actif capable de déclencher la fonction de la moelle osseuse. Des transfusions sanguines de 150 à 200 gr. répétées tous les 3 à 5 jours donnèrent quelques bons résultats si bien que jusqu'en 1930 radiothérapie et transfusion, soit indépendamment l'une de l'autre, soit combinées, furent les seules thérapeutiques mises en œuvre d'une façon systématique dans l'agranulocytose.

Depuis longtemps on savait que l'acide nucléinique, extrait d'ailleurs des globules de pus et plus spécialement le nucléinate de soude, injecté dans les veines, donnait une augmentation des globules blancs. Expérimentalement, Doan et ses collaborateurs, en 1931, ayant injecté dans les veines du lapin des doses quotidiennes de 50 mgr. à 1 gr. de nucléinate de soude avaient vu apparaître dans le sang périphérique des formes jeunes de globules blancs. A l'autopsie de ces animaux, ils avaient trouvé une moelle osseuse hyperplasiée en réaction myéloïde, une splénomégalie et une hypertrophie des reins qui étaient parsemés d'îlots de myélocytes.

Différents auteurs traitèrent avec succès des cas d'agranulocytose par des injections intraveineuses de nucléinate de soude à dose assez élevée (10 à 20 c.c. de la solution à 10 %). Mais devant l'inconstance de l'action du médicament et aussi parce que le nucléinate de soude produisait, comme d'ailleurs la transfusion et la radiothérapie, une leucopénie initiale, on fut amené à chercher si le principe actif qui excite la fonction myéloïde n'était pas contenu dans les produits dégradés dérivés de l'acide nucléinique, soit des nucléotides à pentose, soit des bases puriques telles que l'adénine et la guanine qui proviennent également des noyaux des cellules vivantes.

En 1930, REZNIKOFF injecta dans les veines de quatre malades atteints d'agranulocytose une solution d'adénine et de guanine et obtint la guérison de trois d'entre eux. Henry JACKSON et ses collaborateurs, en 1931, se sont servis des nucléotides de pentose, corps solubles dans l'eau, non irritants et en apparence stables. Ces corps ont été mis dans le commerce, en Amérique, sous le nom de Nucléotide K. 96. Ils ont traité 20 cas d'agranulocytose : 13 cas d'angine agranulocytique typique, 5 cas où l'agranulocytose accompagnait une infection grave, 2 cas consécutifs à une intoxication par le benzol. Ils eurent 14 cas de guérison.

Voici leur façon d'appliquer ce traitement : dans les cas aigus, on injecte dans les veines, chaque jour pendant quatre jours 0,70 centigrammes de nucléotides de pentose dans 100 cm^3 de sérum physiologique et la même quantité de nucléotides dans 10 c.c. d'eau distillée, chaque jour en injection intramusculaire jusqu'à amélioration.

Les premiers symptômes d'amélioration paraissent entre le quatrième et le septième jour, habituellement le cinquième jour. Il est à remarquer que cette date est la même que celle à laquelle les réticulocytes commencent à s'élever dans les anémies pernicieuses traitées par l'hépatothérapie, dans les anémies hypochromes traitées par le fer. Cette amélioration se signale non seulement par l'augmentation dans le sang circulant des éléments de la série granuleuse mais encore par la disparition de la fièvre, la cicatrisation des lésions bucco-pharyngées. En général, le chiffre des leucocytes redevint normal au dixième jour du traitement sauf dans les cas d'agranulocytose consécutive à l'intoxication par le benzol.

Cette médication a déjà à son actif de nombreuses guérisons. Elle est parfaitement tolérée par ces malades dont l'état

est souvent précaire. E. Burhyte a traité avec succès un enfant âgé de 11 mois atteint d'agranulocytose. Les injections intramusculaires ne donnent aucune réaction, les injections intraveineuses donnent une sensation passagère de chaleur. En Amérique, en Angleterre, en Suisse, dans les pays scandinaves on signale partout les heureux effets de cette thérapeutique. Doan en 1932, dans un article d'ensemble, sur 41 cas d'agranulocytose traités par les nucléotides de pentose annonçait 25 % de mortalité. C'est ce chiffre qu'obtient également Henry Jackson dans une statistique plus récente de 69 cas. Non traitée, la mortalité de l'agranulocytose est de 90 %, traitée par la transfusion, la mortalité est encore de 64 %, par la radiothérapie, elle est de 53 %.

Ainsi si cette thérapeutique nouvelle par les nucléotides de pentose comporte encore des échecs dus soit à l'application du traitement de façon trop tardive, soit à une sidération massive de la moelle osseuse qu'aucun traitement ne réussit à réveiller, on peut dire qu'elle a modifié d'une façon importante le pronostic de cette maladie redoutable, l'agranulocytose.

LA VITAMINE C
DANS LE TRAITEMENT DES HÉMORRAGIES

PAR

TH. BERTRAND-FONTAINE et P. DE GRACIANSKY

L'utilisation thérapeutique de la vitamine C devint aisée, lorsqu'en 1932 SZENT GYORGI l'eut obtenue à l'état cristallin. Il en donna la formule chimique et l'appela acide ascorbique. Un an plus tard, REICHSTEIN puis HAWORT en réalisèrent la synthèse. On disposait de la sorte d'un corps défini, pouvant être préparé industriellement. Il fut aussitôt appliqué au traitement d'innombrables affections.

La fragilité des capillaires, les hémorragies sont, au cours de l'avitaminose C, les premiers symptômes en date. Ils rétrocèdent remarquablement sous l'influence de l'acide ascorbique. Il pouvait donc sembler logique de traiter les hémorragies par la vitamine C. C'est ce que firent avec succès BÖGER et SCHRODER (1) un an après la découverte de l'acide ascorbique.

Depuis les observations se sont suffisamment multipliées pour qu'on puisse tenter de dégager les indications générales de la vitamine C dans le traitement des hémorragies.

Pour en préciser les résultats, il n'est que d'étudier les cas d'affections hémorragiques où la vitamine C a été employée.

L'action de l'acide ascorbique doit d'abord être envisagée dans les deux grandes affections hémorragiques : le purpura, l'hémophilie.

Ce n'est pas, semble-t-il, dans toutes les variétés de purpura que l'acide ascorbique exerce son action hémostyptique. Les résultats les plus constamment favorables, sont obtenus dans ces formes apyrétiques ou à peine fébriles, où l'allongement du temps de saignement, le signe du lacet, l'effondrement des plaquettes sont particulièrement francs, où surtout, l'on ne peut invoquer d'étiologie précise. Ce tableau correspond à la Thrombopénie essentielle des auteurs allemands.

La guérison par la vitamine C, en semble chose bien établie depuis la première observation de BÖGER et SCHRODER (1).

Il s'agissait d'un sujet de 60 ans qui, un matin, présenta brusquement une hémorragie buccale accompagnée d'une éruption

de pétéchies et d'ecchymoses. Le foie, la rate étaient normaux, mais il existait un signe du lacet fortement positif. Le taux des plaquettes était effondré à 3.600. Après 12' le sang issu d'une petite piqûre du doigt, coulait toujours à grosses gouttes.

Après deux jours de traitement, par 150 mgr. de vitamine C (CÉBION), intraveineux, les hémorragies avaient cessé. En même temps, les signes de purpura s'amendaient progressivement. Après 22 jours, le taux des plaquettes s'était élevé à 340.000

De nombreux auteurs ont confirmé le succès de la vitamine dans des cas semblables ou analogues. STEPP (2) améliore un cas de thrombopénie essentielle et insiste sur l'accroissement rapide du taux des plaquettes sous l'influence de la vitamine. DREYFUS (3) fait dans deux cas, des constatations analogues, VOGT (4), NEUMANN (10) guérissent des métrorragies abondantes rapportées à une thrombocytopénie. GRUNKE (5) signale encore trois cas où la vitamine C intraveineuse aux doses de 2 fois 100 ou 2 fois 200 mgr. par jour, améliore les hémorragies et les stigmates sanguins dans la thrombopénie essentielle. STOLTE (6) guérit de même une maladie de WEHRLOF.

L'observation suivante, recueillie dans le service de notre maître, le Pr. ABRAMI, illustre bien la rapidité avec laquelle l'acide ascorbique agit en pareil cas.

Il s'agit d'une femme de 21 ans présentant un purpura hémorragique apparu brusquement 3 jours auparavant. Une éruption généralisée de pétéchies s'accompagne d'hémorragies gingivo-jugales importantes, de mœlena, d'hématuries, de métrorragies abondantes.

L'application d'un garrot au coude, détermine une large ecchymose qui occupe l'avant-bras. Une légère piqûre à l'oreille donne lieu à un saignement que l'on doit arrêter 4 heures après par une application de collodion. Le temps de coagulation est de 30'. Le taux des plaquettes à 74.400. L'examen général ne relève rien de notable. La température se tient entre 37,5 et 38. Le foie, la rate sont normaux.

L'abondance des hémorragies entraîne une anémie intense avec pâleur, asthénie extrême. Le taux des globules rouges est effondré à 1.480.000.

Aucune étiologie ne peut être retrouvée. L'acide ascorbique est administré à la dose de 100 mgr. intraveineux par jour. Les hémorragies diminuent aussitôt et cessent complètement après quatre jours. Le signe du lacet est alors négatif. Le T. S. est de 4'30, le T. C. de 15', les plaquettes à 140.000. L'anémie

commence à se réparer et l'on compte 2.120.000 globules rouges.

L'acide ascorbique est continué *per os* aux mêmes doses.

Après 10 jours, on compte 300.000 plaquettes. L'anémie se répare rapidement et la malade quitte le service après 3 semaines complètement rétablie *.

Il s'en faut cependant que de tels succès soient constants dans tous les purpuras.

GRUNKE (5) eut un échec dans un « purpura abdominal de Hénoch » avec un signe du lacet faiblement positif mais T. C. T. S. et taux des plaquettes normaux. Malgré l'administration biquotidienne de 100 mgr. d'acide ascorbique intraveineuse les signes ne rétrocédèrent pas. Nous avons nous-mêmes, connu un échec partiel.

Mlle B..., 21 ans, présente depuis 1930, des poussées de pétéchies avec hémorragies qui l'anémient au point de nécessiter plusieurs transfusions. Le T. S. se tient aux environs de 15', le T. C. de 7', le signe du lacet est positif, on compte 280.000 plaquettes.

En 1934, la gravité des hémorragies, leur répétition, leur caractère rebelle, imposent la splénectomie. Depuis, la malade ne présente jamais plus d'hémorragies mais des poussées de pétéchies qui l'inquiètent. Nous la soumettons au traitement par l'acide ascorbique, dont les effets sont consignés dans le tableau suivant :

	T. S.	T. C.	PLAQUETTES
Avant tout traitement :	10'	8'	141.500 poussées de nombreuses pétéchies
Après 15 j. d'acido ascorbique (100 mmgrs par jour)	4'30	2'	disparition des pétéchies
Après 8 j. sans traitement	20'	10'	poussée de pétéchies
Après 11 j. de traitement	4'	14'	diminution des pétéchies
Après 7 j. sans traitement	14'	15'	les poussées de pétéchies se
Après 8 j. de traitement	4'30	7'	succèdent indépendamment
Après 8 j. sans traitement	15'	8'	du traitement
Après 8 j. de traitoment	4'	25'	290.000

(*) Pendant la durée du traitement, le dosage de l'acide ascorbique dans les urines a été pratiqué au laboratoire du prof. Giroud :

Avant le début du traitement, l'élimination urinaire était de 30 milligrammes en 24 heures, chiffre normal, et analogue à celui retrouvé chez quatre témoins soumis au même régime alimentaire.

Au début du traitement la concentration de l'acide ascorbique dans l'urine demeure inchangée ; après 5 jours de traitement, l'élimination passe à 200 milligrammes (la diur se restant constante). Chiffre considérable retrouvé par deux méthodes différentes.

Nous nous bornons à citer ces résultats sans essayer de les interpréter, en l'absence d'autres constatations analogues.

Le traitement est poursuivi longuement sans que l'on n'observe d'amélioration des pétéchies. Le signe du lacet est demeuré constamment mais légèrement positif.

En somme, chez cette malade, splénectomisée et ne saignant plus, la vitamine C a eu une action nette sur le T. S. mais ne modifie en rien l'état clinique ».

Enfin, dans les purpuras toxiques, l'action de l'acide ascorbique, encore que peu étudiée, ne semble pas efficace.

Nous avons eu l'occasion de traiter, par des doses quotidiennes de 100 mgr., mais sans le moindre succès, une femme de 35 ans, atteinte d'un purpura post-arsénobenzolique, avec hémorragies profuses, et polynévrite arsenicale.

Même insuccès malgré les mêmes doses, chez un autre malade, sujet, après un traitement par l'acétylarsan, à des poussées de pétéchies, sans hémorragies et sans troubles apparents, de la crase sanguine.

En somme, parmi les purpuras, semblent surtout influencées, les formes primitives avec stigmates sanguins marqués et surtout thrombopénie.

L'acide ascorbique a donné également des résultats favorables dans l'hémophilie, mais des observations sont moins nombreuses et moins concordantes que pour le purpura, Böger et Schroder (1) dans leur premier article sur les effets hémosptyptiques de la vitamine C signalent à côté de son action sur le purpura, un cas d'hémophilie très amélioré par la vitamine C. C'était un hémophile fortement anémié par une hémorragie intestinale abondante et qui dut être transfusé. On lui administra ensuite la vitamine C par voie veineuse. Le temps de coagulation passa de 6 heures à 20 minutes.

Böger (6) signale encore un autre cas d'hémophilie grandement amélioré. C'était un sujet de 14 ans porteur de nombreux hématomes et d'une hémarthrose des deux genoux. La coagulation débutait après 70 minutes et s'achevait après 90 minutes. A la suite de l'administration quotidienne de 150 mgr. d'acide ascorbique intraveineux pendant 2 mois, l'état clinique était grandement amélioré, le temps de coagulation commençait à 8' pour s'achever à 30'. La thérapeutique fut interrompue, l'amélioration se poursuivit néanmoins, 3 mois après, le T. C. était de 4'. L'état du malade s'aggrava à nouveau et 5 mois après l'interruption du traitement le T. C. était redevenu de 40'-91'. Cette observation montre, d'après son auteur, que l'action de la vitamine C a pu se poursuivre après sa cessation.

Enfinger (7), confirme l'action favorable de l'acide ascorbique dans l'hémophilie. Cependant le petit nombre d'observations publiées, l'évolution par poussées de l'hémophilie, imposent nous semble-t-il, de ne conclure ici qu'avec prudence. Grunke (5) échoue d'ailleurs dans un cas où l'acide ascorbique fut à dire vrai administré *per os.*

A côté des deux grandes diathèses hémorragiques, de nombreuses affections ont bénéficié de l'action hémostyptique de de la vitamine C. Nous citerons d'abord son action efficace au cours des maladies du sang.

Enfinger (7) a obtenu un arrêt des hémorragies chez une femme de 35 ans, atteinte de leucémie. L'acide ascorbique était injecté dans les veines à la dose de 100 mgr. deux fois par jour. Bien plus, en même temps que les hémorragies cédaient, le taux des globules blancs diminuait de moitié en 4 jours et passait de 27.450 à 3.500 en huit jours.

Neumann (8) publie également, des succès dans les hématémèses et le mœlena des leucémies et des subleucémies.

On peut encore citer l'action de l'acide ascorbique sur les hémorragies des maladies infectieuses.

Nous avons récemment observé un cas de fièvre typhoïde au cours de laquelle, à la 3e semaine, survint un syndrome hémorragique d'une gravité extrême avec hémorragies intestinales considérables, épistaxis, gingivorragies, signe du lacet; une transfusion de 200 gr. n'empêcha pas les hémorragies de se reproduire presque immédiatement. Nous instituâmes un traitement comportant l'injection intraveineuse de 400 mgr. par jour de vitamine C, jusqu'à la dose totale de 3 gr. Les hémorragies cessèrent complètement et définitivement, au bout de 24 heures et le malade guérit sans incidents.

Dans un cas de diphtérie toxique avec hémorragie très abondante, Grunke (5) administra 500 à 600 mgr. d'acide ascorbique intraveineux par jour. Après 5 jours, les hémorragies cessèrent, le signe du lacet disparut, le temps de saignement redevint normal. Un tel cas fournit un exemple de la complexité du mode d'action de l'acide ascorbique. La vitamine C est en effet particulièrement abondante dans la surrénale et intervient vraisemblablement dans les fonctions de cette glande dont on sait, par ailleurs, le rôle dans la diphtérie toxique. Signalons à ce propos, que le traitement associé acide ascorbique, hormones cortico-surrénales, a donné de beaux succès à Bernhardt (9) dans la diphtérie toxique.

Les hémorragies où nous venons de voir l'action de la vitamine C étaient liées par une certaine communauté pathogénique. Les autres essais thérapeutiques portent sur des hémorragies beaucoup plus disparates. Trois groupes d'hémorragies ont surtout été étudiés les hémorragies génitales, les hémorragies de la colite grave hémorragique, les hémorragies des néphrites hémorragiques.

En gynécologie, la vitamine C a été utilisée en Allemagne sur une très large échelle. Parmi ses succès dans les métrorragies, il est des cas qui rentrent dans l'un des cadres précédents. Les hémorragies sont consécutives à l'une des diathèses hémorragiques, tels les deux cas de NEUMANN (10) le cas de VOGT (4), que nous avons cités à propos du purpura. Parfois encore, on retrouve quoique plus estompés des stigmates sanguins, tel fut par exemple une jeune fille de 15 ans, présentant des métrorragies récidivantes sans cause locale avec anémie à 3.000.000 et taux d'hémoglobine à 50 %, que VOGT (4) améliora définitivement après 9 piqûres de Cébion. Il avait constaté une légère thrombopénie à 120.000. Au cours du traitement, les plaquettes s'élevèrent progressivement, passant à 190.000, 210.000, 225.000.

Dans bien des cas, l'efficacité de la vitamine C s'explique plus difficilement. C'est ainsi que JUNGHAUS (11) eut l'occasion de traiter 35 cas d'hémorragies génitales par des doses quotidiennes de 50 mgr. d'acide ascorbique. Vingt cas sont étiquetés hémorragies de la ménopause ou préménopausiques; les autres relèvent d'endométrites ou sont liés à une tumeur annexielle. Il n'y eut que deux échecs au cours d'hémorragies de la ménopause, l'auteur dit n'en pas saisir la raison.

Même succès dans trois cas de NEUMANN concernant trois jeunes filles. L'auteur insiste sur le caractère récidivant des hémorragies, qui avaient antérieurement très imparfaitement cédé à d'autres thérapeutiques : la lutéine, l'insuline. Au contraire, dès la première piqûre d'acide ascorbique, les hémorragies cessent et ne se reproduisent plus. Ces succès, par leur nombre et leur netteté, sont donc à retenir, bien que l'on n'y puisse même pas entrevoir le mode d'action de la vitamine.

Le traitement des recto-colites graves hémorragiques par l'acide ascorbique a de même été tenté avec succès. C'est ainsi que GEZA HETENYI (12) dans 6 cas particulièrement sévères, obtint la cessation des hémorragies. Il s'agissait de deux cas de recto-colite dysentérique, trois cas de recto-sigmoïdite ulcé-

reuse de l'adulte, un cas de rectite ulcéreuse de l'enfant, d'étiologie inconnue.

L'administration parentérale de vitamine C, entraîna en outre, une grosse amélioration de l'état général, une restauration de l'anémie. L'auteur invoque pour expliquer le succès de sa thérapeutique, outre l'action hémostyptique de la vitamine, la possibilité d'une hypovitaminose liée au régime pauvre en légumes verts et en fruits, habituel chez ces malades. On ne peut que regretter qu'il n'ait pu pratiquer un bilan de la vitamine et qu'il ne donne aucun renseignement sur le T. C. le T. S. et les plaquettes de ces malades.

Les succès que la vitamine C a donnés à certains auteurs dans la néphrite hématurique sont encore plus curieux. Borger et Schroder (13) signalent un cas de néphrite hématurique ayant résisté longtemps à de nombreux traitements, et qui céda à la vitamine C en peu de jours. Ils expliquent l'action de la vitamine par les modifications du quotient albumineux du sérum. Koranyi et Beutstath (14) signalent également un cas de néphrite hématurique, favorablement influencé et où le quotient albumineux ne fut pas modifié. D'autres auteurs, ne confirment pas ces succès. C'est ainsi que Grunke (5) après 8 jours de traitement, n'obtint dans deux cas de néphrite hématurique aucun effet, ni sur les hématuries, ni sur le taux des globules rouges, de l'hémoglobine, des plaquettes.

MM. Lesné et Launay ont bien voulu nous communiquer le dossier d'un enfant atteint de néphrite hémorragique traînante, où l'administration parentérale de vitamine C, a également échoué.

Il nous faut citer maintenant d'innombrables affections hémorragiques où la vitamine C a été essayée. Parmi les hémorragies digestives la vitamine C échoue dans les ulcus, dans le cancer du rectum (12), réussit par contre dans le mœlena vera des nouveau-nés (3). Tenté par Grunke (5), dans les hémoptysies chez des tuberculeux ne présentant que des lésions discrètes, elle lui donne des résultats qu'il juge lui-même ininterprétables. Il n'est pas jusqu'à l'avortement ou la menace d'avortement où Enfinger (7) dit avoir eu des résultats favorables. Particulièrement intéressante est l'observation de Lotze (15), qui obtint un bon résultat dans un cas d'hémoglobinurie paroxystique, à frigore. Chez un sujet qui présentait depuis 9 ans des crises d'hémoglobinurie paroxystiques, il fut impossible de reproduire la crise comme auparavant par le refroidissement, après 25 jours

d'administration quotidienne de 100 mgr. de Cébion intraveineux.

A la suite d'une interruption de 14 jours, la reproduction de la crise par le refroidissement fut à nouveau possible. Bien plus, *in vitro*, l'addition d'une goutte de Cébion suffit à empêcher l'hémolyse. Cette observation quoique isolée est cependant du plus grand intérêt pathogénique, permettant d'entrevoir la possibilité d'une action antihémolytique, de la vitamine C.

L'étude de tous ces cas, montre combien il est difficile de prévoir avec certitude l'efficacité de la vitamine C, au cours des états hémorragiques. Peut-on déduire ces indications du mécanisme de son action? Il est encore plein d'inconnus, mais certains faits sont néanmoins acquis.

Ce n'est certainement pas par vaso-constriction que la vitamine C arrête les hémorragies. Bruch, Nicolau Vasilescu (16), ont au contraire constaté, chez le chien, après injection de vitamine C, une vaso-dilatation. Elle se fait par l'intermédiaire du vague, car elle est supprimée par l'injection préalable d'atropine.

Il semble au contraire démontré que la vitamine C accroît la résistance capillaire. Le moment où apparaissent les pétéchies, sous l'influence d'une pression déterminée (Gotlin) (17) ou sous un vide plus ou moins poussé (Daldorff) (18), est même un moyen commode d'apprécier l'état de carence en vitamine C. Daldorff mesurant la fragilité capillaire chez un grand nombre de sujets, constate que l'administration de vitamine C restaure rapidement la résistance capillaire chez ceux où elle était diminuée. Cette action favorable est prolongée. D'autre part, les méthodes histochimiques ont montré dans les parois capillaires, la disparition de vitamine C au cours de la carence.

L'action de la vitamine C sur les autres facteurs susceptibles d'influencer les hémorragies, est souvent difficile à analyser et plus variable. Le taux des plaquettes est diversement modifié. Le plus souvent il est remarquablement relevé, comme dans la plupart des observations de purpura, que nous avons citées. On insiste de plus (Dreyfus) (3) sur le fait que la vitamine restaure non seulement le nombre mais aussi la qualité des plaquettes. Contrairement à ces constatations, cependant, Grunke (5), même dans le cas où il obtint des succès contre les hémorragies dit ne pas observer de modifications du taux des plaquettes et invoque uniquement un accroissement de la résistance capillaire.

L'action sur la coagulation est de même difficile à préciser. Nous avons vu l'efficacité remarquable de l'acide ascorbique sur

les retards de coagulation de certains hémophiles, dans les autres cas, son action est de l'avis unanime, des plus capricieuses (voir notre seconde observation). D'ailleurs, l'action sur la thrombine est imprécise. La teneur du plasma en calcium, en magnésium demeure immuable au cours du traitement (COTTI et LARIZZA) (19).

Sur le temps de saignement, l'action est encore remarquable au cours des purpuras que la vitamine guérit. Cet effet n'est pas constant. Bien plus, chez le sujet sain, comme aussi chez le chien, l'administration de vitamine C allonge légèrement le temps de saignement (COTTI et LARIZZA) (19).

BÖGER et SCHRODER (13) enfin, expliquent l'action anti-hémorragique dans certains cas, par une modification des albumines du sérum. Ils ont constaté que la vitamine C relève le taux des albumines, alors que l'avitaminose l'abaisse surtout dans sa portion globuline comme l'ont montré RANDOIN et MICHAUX chez le cobaye carencé.

Ces variations ne sont à dire vrai pas extrêmement marquées, et n'ont pas été toujours retrouvées (KORANYI, BEUTSATH, ARMENTANO).

Le mécanisme hémostyptique de la vitamine C est donc loin d'être élucidé. Il est de même dans bien des cas impossible d'expliquer pourquoi l'acide ascorbique s'avère efficace en dehors semble-t-il de toute avitaminose.

Les cas sont rares, en effet où les hémorragies ont pour cause une insuffisance d'apport alimentaire en vitamine C. Il peut s'agir d'une avitaminose C caractérisée. L'acide ascorbique, guérit alors les hémorragies au même titre que les autres signes de la carence. Mais dans la majorité des cas l'avitaminose n'est pas aussi poussée. La carence est cliniquement latente. Les organes de très nombreux sujets renferment un taux de vitamine C anormalement bas, mais néanmoins suffisant pour éviter des troubles (GIROUD, LEBLOND) (20). Survienne une affection, un déséquilibre quelconque, la carence latente est « révélée » (MOURIQUAND) (21). Les régimes que suivent bien des sujets, réalisent très souvent un apport insuffisant en vitamines et déterminent cet état de précarence.

A l'opposé de ces circonstances où la vitamine C agit en suppléant à un apport alimentaire insuffisant, il est des cas où l'on en est réduit à invoquer d'autres facteurs. On peut voir en effet se produire des signes frustes de carence et au premier chef des hémorragies chez des sujets qui suivent un régime suffisam-

ment riche en vitamines. On peut alors invoquer la destruction de la vitamine dans l'intestin par des bactéries. SCHRODER (12) a montré en effet, que certaines races de colibacilles détruisent la vitamine C avec une intensité particulière. On peut, dans d'autres cas penser encore à une métabolisation imparfaite de la vitamine C, en cas notamment, de troubles hépatiques le foie jouant à l'égard de la vitamine, le rôle d'organe de réserve (GIROUD, LEBLOND) (23) (CHUC ROSALES) (24). Certains auteurs se sont du rectum, les ulcères digestifs, les hémoptysies la vitamine C (DREYFUS) (3).

Toutes ces causes engendrent une véritable « avitaminose endogène » opposée à l'avitaminose exogène. Enfin, en dehors de toute avitaminose, il est possible que la vitamine C ait sur la résistance capillaire, sur leur perméabilité, une action pharmacodynamique propre, qui explique son efficacité.

L'incertitude de toutes ces notions fait que les indications de la vitamine C dans les états hémorragiques ne peuvent encore être tirés que de l'empirisme clinique.

On peut conclure des nombreux faits envisagés que la vitamine C comporte deux indications majeures, l'une évidente, dans les hémorragies par carence, l'autre uniquement tirée de l'expérience : les hémorragies du purpura essentiel avec thrombopénie. Elle est encore efficace dans les formes dégradées ou régionales de ces affections. C'est le cas, semble-t-il, de certaines hémorragies génitales, peut être aussi de certaines recto-colites. D'autres affections semblent avoir été favorablement influencées : l'hémophilie, le syndrome hémorragique des leucémies, des formes hémorragiques de la diphtérie, la recto-colite ulcéro-hémorragique, certaines métrorragies de cause indéterminée, certaines hématuries. Par contre, dans les cas où l'hémorragie dépend de lésions anatomiques importantes, le cancer du rectum, les ulcères digestifs, les hémoptysies la vitamine C semble vouée à l'échec.

La dose employée doit toujours être forte, 100 mgr. au moins par jour. Cette dose a été doublée et même quintuplée sans qu'il en résulte le moindre inconvénient. On n'obtient jamais d'accident d'hypervitaminose C contrairement à ce qui se produit pour d'autres vitamines. La voie d'administration de l'acide ascorbique dans les cas que nous avons en vue doit être parentérale. La voie intraveineuse est la plus sûre, la plus active. La voie intramusculaire a pu être efficace (DREYFUS) (3) mais il faut pour l'appliquer avoir des préparations spéciales. La voie buccale est active

uniquement en cas de carence alimentaire. C'est dire qu'elle se limite pratiquement au scorbut et qu'elle n'est pas indiquée dans le traitement des autres hémorragies.

Les résultats obtenus par l'administration de la vitamine C dans de nombreuses circonstances justifient l'extension de son emploi contre les hémorragies. Mais pour qu'il soit possible d'interpréter les résultats obtenus, il est indispensable de préciser avec soin, à propos de chaque cas, l'existence et le degré des stigmates sanguins et capillaires, temps de saignement, temps de coagulation, signe du lacet, nombre des plaquettes. Il sera bon également, de faire un bilan de la vitamine C ou à tout le moins d'en suivre l'excrétion urinaire. Ces notions sont la seule base solide de toute recherche désirant préciser les indications de la vitamine C et éclairer le mécanisme de son action.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

(1) Boger et Schroder : Ueber die Stillung schwerster. Blutungen bei allen Formen der hemorrhagisten Diathese und der Hämophilie durch parenterale Zufuhr von C Vitamin (*Münich med. Woch.*, 1934, p. 1335).
(2) *Münch. Mediz. Wochenschr.*, 1936, p. 1261.
(3) *Presse Médicale*, 1936, p. 589.
(4) *Münch. Mediz. Wocheschr.*, 1935, p. 263.
(5) *Mediz. Klinik.*, 1936, p. 52.
(6) *Klin. Woch.*, 1935; — *Münch. Méd. Wocheschr.*, 1935, p. 1262.
(7) *Klin. Woch.*, 1936, p. 150.
(8) *Klin. Woch.*, 1936, p. 368.
(9) *Deuts. Med. Wochenschr.*, 1936, p. 1123.
(10) *Klin. Woch.*, 1936, p. 368.
(11) *Zentralblatt fur Gynäkologie*, 1934, p. 1473.
(12) *Klin. Woch.*, 1935, p. 1470.
(13) *Klin. Woch.*, 1934, p. 842.
(14) *Orvosi Hetilap*, 1935, p. 378.
(15) *Klin. Woch.*, 1936, p. 941.
16) *Klin. Woch.*, 1936, p. 490.
(17) *Klin. Woch.*, 1932, p. 1469.
(18) *The Journ. of the Am. Méd. Ass.*, 1935, p. 1701.
(19) *Klin. Woch.*, 1936, p. 226.
(20) *Presse Medicale*, 6 juillet 1935.
(21) *Presse Médicale*, 27 mars 1935.
(22) *Klin. Woch.*, 1935, p. 147.
(23) *C. R. Soc. Chimie Bio.*, 1934, p. 1352.
(24) *Thèse Paris*, 1935.

Le Gérant : G. DOIN.

Sté Gle d'Imp. et d'Ed., 1, rue de la Bertauche, Sens. — 1-37.

BULLETIN GÉNÉRAL DE THÉRAPEUTIQUE

APPAREIL RESPIRATOIRE

SOMMAIRE DU N° 10 — 1936

CHRONIQUE



LOBECTOMIES ET PNEUMONECTOMIES

PAR

Hector DESCOMPS

La mise au point d'une technique réglée et peu dangereuse de pneumonectomies totales ou partielles (lobectomies), a été depuis quelques années l'objectif de nombreux spécialistes de chirurgie thoracique.

C'est qu'en effet, cette chirurgie s'est longtemps cantonnée dans une action indirecte (collapsothérapie) ou incomplète (ouverture des collections suppurées par exemple) sur les lésions intra-thoraciques.

Dans certains cas cependant, l'extirpation totale des lésions est le seul moyen d'aboutir à la guérison.

Cancers du poumon, dilatations des bronches localisées, abcès

anciens à tendance envahissante, paraissent ainsi au-dessus des ressources de la chirurgie.

Dans ces derniers cas, des tentatives ont été faites depuis assez longtemps, surtout en Amérique, pour détruire les foyers lésionnels, par des interventions fractionnées, atypiques, en se laissant conduire par la topographie des lésions. A côté de quelques succès achetés par des mois de traitement et de grosses difficultés, les mécomptes et la mortalité restaient importants.

Malgré quelques essais en Allemagne et en France, il faut arriver à 1917 pour que ROBINSON puis LILIENTHAL pratiquent leurs premières lobectomies.

Depuis, les recherches et les interventions se sont multipliées surtout en Amérique et en Angleterre.

Pour la première fois en France la question a été exposée dans son ensemble au Congrès de Chirurgie de cette année par Robert MONOD et BONNIOT. Leur rapport enrichi de nombreux travaux personnels (anatomiques, expérimentaux, cliniques et opératoires) est une véritable mise au point de la question.

Ils ont judicieusement souligné les insuffisances techniques et surtout cliniques qui arrêtent encore cette chirurgie d'avenir.

S'attaquant pour la première fois à des affections considérées jusqu'ici comme incurables (cancer du poumon, graves dilatations des bronches), elle ne profite pas encore de diagnostics assez précoces, et rapporte pourtant des résultats heureux en nombre suffisant pour légitimer cette chirurgie malgré sa mortalité encore lourde.

***

Certaines données capitales vont dominer la conception et la réalisation des pneumonectomies.

Elles résultent de travaux très nombreux, mais peuvent se résumer en peu de notions.

L'*anatomie* du pédicule bronchique fait prévoir les difficultés de ligature que l'on rencontre. Les vaisseaux sont énormes : leur blessure peut entraîner une embolie gazeuse maxima. Les grosses bronches, dont la muqueuse est infectée, sont armées d'anneaux cartilagineux rendant la suture difficile et peu solide. Les lymphatiques ont parfois des voies efférentes brûlant les

relais (du poumon aux ganglions médiastinaux évitant les ganglions du lobe).

Les conditions physiologiques de l'intervention tiennent une grande place.

a) *Le pneumothorax opératoire*, qui peut être mal supporté lorsqu'il est brusque, total, ou que l'intervention est longue fait envisager diverses techniques :

— *Anesthésie à pression différentielle* (Baronarcose) qui permet de modérer le collapsus du poumon au degré voulu;

— *Pneumothorax pré-opératoire* progressif;

— *Symphyse provoquée* dans un premier temps opératoire, des lobes pulmonaires que l'on n'enlèvera pas.

b) La présence des *nombreux filets du X* et du sympathique, de *zones réflexogènes* au niveau des artères pulmonaires, de la crosse aortique, de l'oreillette droite, des bronches souches, des ligaments triangulaires, oblige à une grande douceur de mouvements.

c) Les troubles de l'hydraulique circulatoire menacent plus encore de *collapsus vasculaire périphérique* que de défaillance cardiaque.

Mais une donnée est plus importante encore c'est l'INFECTION. Sans parler de l'infection des adhérences pleurales qu'on peut avoir à libérer, toute pneumonectomie comporte un temps septique : la section et la ligature de la bronche.

Malgré toutes les précautions il existe toujours de ce fait un certain degré d'*infection pleurale*. C'est elle qui réglera pour une grosse part le pronostic dans la période immédiate (empyème) et dans l'avenir (fistule bronchique).

Plus un cas est septique plus l'intervention sera grave. En dehors même de l'infection pleurale, l'infection du médiastin, la *broncho-pneumonie* postopératoire surtout par dissémination homo ou controlatérale du pus, l'insuffisance du myocarde chez les suppurants alourdissent les risques.

Aussi doit-on choisir son moment pour intervenir, préparer le malade au maximum, s'opposer pendant et après l'opération à la dissémination des sécrétions infectantes dans les lobes sains, enfin drainer la plèvre.

***

Les *effets tardifs* sont moins graves qu'on aurait pu le supposer : le vide du thorax se comble par expansion des lobes

restants, ou du poumon opposé, par le déplacement concentrique des différentes parois de l'hémithorax déshabité comme dans un fibrothorax.

Mais il faut parfois compléter l'affaissement par une thoracoplastie.

*
**

Nous ne pouvons pas ici décrire les techniques opératoires complexes et fort nombreuses des pneumonectomies. Nous voudrions seulement essayer de montrer d'une façon schématique les principes directeurs de ces interventions et la gamme nuancée qu'elles offrent au chirurgien pour le traitement des cas très différents qui en constituent les indications.

Aux *méthodes élégantes s'appliquant en plèvre libre* rapides (1 seul temps), donnant les résultats les plus complets avec le minimum de séquelles, mais ne garantissant ni du collapsus cardiovasculaire, ni de l'infection de la plèvre, il faut opposer les *méthodes de sécurité en plèvre cloisonnée.* Celles-ci se font en deux temps, laissent de fréquentes fistules bronchiques, ne s'appliquent qu'aux lobectmoies; mais elles limitent les possibilités d'infection pleurale et, sont beaucoup moins shockantes.

Les premières s'adresseront aux sujets jeunes ou tout au moins en très bon état, peu ou pas infectés (type : lobectomie pour dilatation des bronches non compliquée chez le jeune sujet, pneumonectomie pour cancer du poumon).

Les secondes seront utilisées lorsque l'infection commence à retentir sur le myocarde et l'état général du sujet et menace de compliquer les suites opératoires. Cela ne veut pas dire, nous nous empressons de le souligner, que la pneumonectomie même en plèvre cloisonnée puisse s'adresser à des sujets très atteints par l'infection.

C'est une intervention qui reste très sérieuse. Ces grosses infections (gangrène extensive par exemple) dépassent les ressources de l'exérèse ou bien relèvent d'interventions atypiques (cunéo-pneumo-résection de COQUELET) par destruction progressive en temps successifs, à la demande de lésions.

Le type de l'intervention en plèvre libre est la *lobectomie de Brunn-Shenstone.*

La ligature du pédicule peut se faire d'un seul bloc au moyen d'un tourniquet, ou bien en isolant chaque élément, la fermeture de la bronche restant un temps délicat diversement exécuté suivant les auteurs.

Pour les *pneumonectomies totales*, l'abord se fera par voie antérieure médiastinale avec ligature isolée des éléments du pédicule. Elle réalise l'exérèse absolument complète du poumon et le maximum d'ablation de la bronche souche nécessaire dans les cancers. Par voie latérale avec ligature du pédicule au tourniquet elle réalise une intervention subtotale, seule possible dans les grandes infections qui menaceraient d'envahir le médiastin.

Les interventions en plèvre cloisonnée se rapportent aux deux grands types suivants :

1. Certains chirurgiens provoquent l'adhérence des lobes sains par des méthodes fort variables, pulvérisation de talc sous pleuroscopie, collapsothérapie chirurgicale, qui réduit le volume de la cavité thoracique par phrénicectomie, thoracoplastie ou plombage, ce qui améliore l'état général et provoque souvent la symphyse.

Trois semaines plus tard le lobe malade est extériorisé, ligaturé, isolé dans des compresses de gaze jusqu'à ce qu'il se nécrose (9 à 10 jours) et tombe de lui-même. Il reste une fistule bronchique qui se ferme spontanément dans de nombreux cas.

2. Le lobe malade est libéré et isolé par une lame de caoutchouc dans un premier temps, mais il est laissé dans la plèvre, tandis que se forment les adhérences des lobes sains provoqués par la friction douce de la plèvre viscérale avec une compresse.

Le lobe est enlevé dans un deuxième temps ou lié, et extériorisé en attendant sa nécrose.

Ces interventions comportant plusieurs temps, souvent suivies de séquelles (fistule bronchique) sont moins choquantes que les interventions en un temps.

Nous ne décrirons pas ici la technique chirurgicale de ces interventions, très complètement exposée et illustrée par R. Monod et Bonniot.

Ils insistent tout particulièrement sur la qualité et la surveillance du drainage qui conditionne essentiellement la sécurité postopératoire.

*
**

Nous insisterons au contraire sur les éléments médicaux de cette collaboration médico-chirurgicale. Une « *équipe* » bien entraînée et stable formée de chirurgien, aide, médecin, bron-

choscopiste, anesthésiste, radiologiste est indispensable pour mener à bien cette chirurgie.

La *préparation du malade* est capitale. Il ne s'agit pas ici d'une intervention d'urgence, le malade sera mis au lit, avec une bonne alimentation à base de sucre pendant que tous les examens nécessaires à établir le bilan de sa maladie et la valeur de ses différents appareils seront pratiqués : radiologie, lipiodol, mesure de la capacité vitale, de la T. A., numération globulaire et même électrocardiogramme. On cherchera à diminuer la virulence de l'infection par les traitements médicaux, le drainage postural, la broncho-aspiration et même le lavage du poumon de manière à n'intervenir qu' « à froid ».

Certains chirurgiens pratiquent un *pneumothorax* préopératoire qui a le mérite d'être progressif.

L'anesthésie pose des problèmes délicats dont la solution conditionne en grande partie le succès.

Elle ne doit irriter ni les bronches ni le poumon, permettre pendant l'intervention l'aspiration bronchique et l'application de pression différentielle dans le poumon (baronarcose), et après elle le retour rapide du réflexe tussigène.

Aux anesthésies loco-régionales, rachidienness, péridurales parfois employées, on préfère le plus souvent l'anesthésie générale avec l'Evipan intraveineux ou l'Avertine comme anesthésique de base et le Protoxyde d'azote ou le Cyclopropane comme complément. Ces gaz ainsi que l'oxygène ou le CO^2 sont administrés à l'aide d'appareils très perfectionnés (type Mac Kerson) qui permettent d'enregistrer pendant toute l'intervention les quantités de gaz utilisées, la tension artérielle et les variations de la respiration du malade, ce qui permet de suivre de près l'état de celui-ci pendant toute l'intervention.

On peut utiliser un masque hermétique si le malade ne crache pas et si un pneumothorax préalable dispense de la baronarcose.

Dans le cas contraire, on intube le malade soit dans la trachée, soit dans la bronche même que l'on obture avec un ballonnet de caoutchouc porté par la sonde (bronche du côté sain ou du côté malade suivant les cas).

La broncho-aspiration sera pratiquée avant le réveil chez les cracheurs.

Les *suites opératoires* sont toujours sérieuses et le malade doit être très surveillé. Si le pouls est faible, la tension basse,

une transfusion de 200 à 300 gr. peut être pratiquée immédiatement.

Le malade est installé la tête basse dans le calme et le silence sous une tente à oxygène s'il est cyanosé, le drainage irréversible est mis en place et vérifié. On constate plus souvent un certain degré de *collapsus circulatoire périphérique* justiciable de l'Ephédrine ou du Presyl qu'une vraie défaillance cardiaque demandant des tonicardiaques.

Les jours suivants des radiographies au lit du malade seront pratiquées presque quotidiennement. On surveillera l'apparition de complication broncho-pulmonaire, la transformation purulente de l'écoulement pleural qui est normalement hématique puis séreux. Le drain peut être enlevé le 15e jour si tout est normal.

La persistance d'un épanchement purulent abondant, malodorant coïncidant avec une température élevée doit faire penser à la chute du moignon avec fistule bronchique.

S'il n'y a pas de complication la cicatrisation se fera en 25 à 30 jours pour les interventions aseptiques; en 6 à 8 semaines pour les opérations septiques; en 5 à 6 mois pour les fistules bronchiques.

⁂

Après les premières heures durant lesquelles le shock périphérique et fréquent et les hémorragies vraies nécessitant une réintervention immédiate sont rares, des *complications* sont à redouter.

Hémorragies secondaires, médiastinites sont rares, la pneumonie postopératoire et surtout l'*empyème* sont à redouter. Celui-ci peut être mortel s'il s'agit d'infection très virulente et s'il est généralisé.

Une bronche mal étanche pourra créer un pneumothorax suffocant ou de l'emphysème médiastinal.

Plus tard la *fistule bronchique*, l'empyème peuvent persister amenant lorsque la cavité pleurale ne se comble pas à pratiquer des interventions complémentaires (Phrénicectomies, Thoracoplastie).

La *tubercolose pulmonaire* n'est pas rare dans la suite; aussi la cure climatique de 6 à 12 mois est-elle à conseiller après la convalescence.

***

Les INDICATIONS de la pneumonectomie posent des problèmes nombreux, particuliers aux différentes affections auxquelles l'intervention s'adresse.

Le nombre des cas encore peu nombreux, le recul insuffisant pour juger entièrement des résultats et surtout la connaissance imparfaite des modes de début ou du pronostic des affections traitées rendent la solution de ces problèmes encore incertaine.

Il semble bien qu'actuellement, c'est la connaissance clinique insuffisante d'affections considérées jusqu'ici comme incurables, qui arrête le plus l'essor de cette chirurgie.

Nous étudierons séparément les indications dans le cancer du poumon, la dilatation des bronches et les suppurations pulmonaires.

***

Le *cancer primitif du poumon*, relativement fréquent (8 % de l'ensemble des cancers) est d'un pronostic fatal en dehors de l'intervention. Celle-ci a donné 11,3 % de guérisons durables vérifiées sur les 123 cas opérés avec 33 % de guérisons opératoires inconstantes ou insuffisamment vérifiées. C'est quelque chose mais c'est encore peu.

Cela tient essentiellement à ce qu'il s'agit d'un épithélioma bronchogène longtemps méconnu parce que sa *symptomatologie de début est fruste et souvent banale.*

Et pourtant il ne semble pas (autopsies) que l'envahissement rapide rende fort courte la période d'opérabilité.

Si la lobectomie laisse en place la bronche lobaire et les ganglions voisins, la pneumonectomie totale enlève en plus de la bronche souche jusqu'au voisinage de la bifurcation, les ganglions intrapulmonaires, interlobéaires, hilaires; elle permet même anatomiquement l'ablation de la chaîne sus-bronchique gauche et du groupe de la bifurcation.

Anatomiquement, donc l'intervention sera seulement contre-indiquée lorsque la tumeur atteindra la bronche souche à moins de 2 cm. de la bifurcation (espace nécessaire pour la ligature) les ganglions médiastinaux et le médiastin, la plèvre, le diaphragme, la paroi ou s'il existe des métastases.

Tout repose donc sur la *précocité du diagnostic* qui permettra

la guérison du cancer, et sur la *solidité* de ce diagnostic qui n'entraînera pas à une opération grave de faux cancéreux.

Dans le cancer des grosses bronches la toux, les crachats sans caractères précis ou bien sanglants, les hémoptysies légères, l'atteinte de l'état général sont précoces. Ces signes sont progressifs ou évoluent par poussées successives. On prend souvent ces malades pour des tuberculeux frustes. Et pourtant il faut savoir penser au cancer chez des sujets de 40 ans qui ne font pas la preuve de leur tuberculose.

La seule clinique ne permet pas le diagnostic.

Au début la *radiologie* montre une image normale ou peu modifiée : c'est une ombre peu dense à point de départ hilaire irradiant en éventail. La trame reste visible, mais on note un certain degré de rétraction du médiastin ou de la paroi. C'est une image d'*atélectasie* légère due à l'oblitération bronchique par la tumeur.

Il faut une tumeur volumineuse donc ancienne pour provoquer l'atélectasie de tout un lobe comme on le constate parfois plus tard.

La *bronchographie lipiodolée* donne plus fréquemment d'utiles indices : tout un territoire bronchique est vide, le lipiodol s'arrêtant au niveau de l'oblitération. Parfois même l'opacité du lipiodol limite l'image lacunaire du pôle supérieur de la tumeur, ou s'effile par suite d'une compression.

Mais c'est la *bronchoscopie* qui tranchera le plus souvent le diagnostic. Cependant elle demande un spécialiste expérimenté car la tumeur elle-même n'est pas toujours visible; il faut alors interpréter l'aspect, la coloration, l'immobilité de la muqueuse bronchique. La biopsie est difficile, peu volumineuse, sans valeur si elle est négative.

Dans les cancers bronchiolaires, les signes fonctionnels sont plus tardifs, moins constants. Aussi l'image radiologique existe-t-elle déjà lorsque l'attention est attirée. Elle n'est pas très caractéristique : ombre circonscrite, plus ou moins arrondie, présentant parfois une image hydro-aérique.

Mais, l'*examen lipiodolé* mettra en évidence l'obstruction bronchique avec arrêt du lipiodol aux confins de l'ombre qui reste imperméable contrairement aux tumeurs extra-bronchiques (kyste par exemple) qui refoulent les bronches remplies de lipiodol.

Mais le diagnostic peut rester incertain et seule, la *thora-*

cotomie exploratrice permettra de décider du diagnostic et de la continuation de l'intervention.

Dans tous les cas, évidemment comme le fait remarquer M. Sergent, le diagnostic étant posé, la tumeur se montrant encore assez limitée, ne restent justiciables de l'intervention que les malades dont l'âge, l'état général et le cœur permettent de conclure à une résistance suffisante.

Dans la plupart des cas il faudra envisager une pneumonectomie totale. Parfois cependant, dans les cancers bronchiolaires circonscrits, centro-lobaires, des lobes inférieur et moyen, on peut se limiter à une lobectomie, opération moins grave sauf pour le lobe supérieur.

***

Dans les bronchiectasies, le problème est tout différent. Pour avoir le meilleur rendement au prix d'un minimum de risques, l'intervention doit être pratiquée à une période où le malade, encore valide, ne paraît pas sous le coup d'un danger immédiat.

Le pronostic des dilatations des bronches est assez incertain, et il est difficile de mettre en balance le danger opératoire toujours sérieux avec les risques évolutifs d'une affection qui peut rester une infirmité supportable ou bien conduire assez rapidement à l'inopérabilité et à la mort par le développement des complications infectieuses.

On commence à voir clair dans les risques opératoires car les interventions se sont multipliées à l'étranger. Entre les mains de chirurgiens spécialisés et expérimentés, comme Roberts, Tudor Edwards, la mortalité opératoire est tombée de 64 % à 10 %, et il semble bien que l'on puisse améliorer beaucoup encore les statistiques. De plus la guérison obtenue peut être parfaite surtout pour les interventions en un seul temps.

Par contre l'étude clinique des bronchiectasies et surtout de leur évolution est encore incomplète. Cette étude a pourtant été entreprise ces dernières années en particulier par les auteurs américains. Roles et Todd ont suivi et traité médicalement 49 malades pendant une période allant de 3 à 6 ans. Parmi ces malades :

22 sont morts;

4 ont guéri;

5 ont gardé un état satisfaisant malgré l'expectoration;

17 ont vu leur activité réduite ou sont devenus incapables de tout travail.

En somme les 2/3 des sujets restants sont devenus des infirmes.

Les lipiodols en série n'ont montré de guérisons anatomiques que dans quelques cas secondaires à des pneumopathies aiguës, où comme dans la coqueluche est intervenu un facteur mécanique.

Certains éléments permettent cependant un pronostic approximatif.

Les *formes très infectées*, *fétides*, meurent rapidement.

Les formes *récentes*, *cylindriques*, *accidentelles*, les formes *sèches* ou très peu sécrétantes (mis à part le danger d'hémophysies) sont habituellement bien tolérées.

Ce sont les *formes humides*, moyennement infectées qui laissent dans l'incertitude.

En dehors de la chirurgie, les autres traitements sont bien peu efficaces. La collapsothérapie peut hâter la guérison des formes transitoires, le traitement médical améliore passagèrement la maladie, sans en enrayer les poussées.

Or, dans les pneumonectomies pour dilatation des bronches, la qualité de la guérison est d'autant meilleure et les risques sont d'autant plus faibles que les lésions sont plus limitées, plus récentes, moins infectées et que le sujet est plus jeune. Ce sont aussi les cas où le pronostic de la maladie est le moins mauvais

Le gros danger opératoire vient de l'*infection;* c'est elle qui détermine le plus souvent la mort postopératoire. C'est elle aussi qui crée les fistules bronchiques et les empyèmes chroniques.

On peut distinguer :

1° Les malades atteints de bronchiectasie sèche;

2° Les malades qui toussent et crachent, sans qu'il existe d'abcès ou de réactions pneumoniques;

3° Ceux qui vaquent encore à leurs occupations, mais présentent par moment des poussées pneumoniques aiguës avec expectoration fétide;

4° Enfin les malades dont le poumon n'est qu'une éponge de pus fétide, avec grandes ombres diffuses du parenchyme correspondant à des abcès ,avec ou sans empyème.

Dans le premier cas, de même que dans les formes secondaires récentes tout le monde est d'accord pour attendre.

Dans le dernier, le rôle du chirurgien se borne à drainer des collections purulentes pour retarder l'échéance fatale.

Dans les autres cas, on se basera sur :

1° *La localisation:* formes unilatérales évidemment. Mais les lobectomies supérieures étant très graves on s'attaquera surtout aux lobes inférieurs ou moyen.

C'est l'examen complet au lipiodol, des poumons séparés pour éviter le chevauchement des ombres dans les clichés de profil qui précisera.

2° *L'âge du sujet.* — L'intervention radicale est surtout indiquée chez les jeunes. Elle est alors remarquablement tolérée; elle permet un meilleur développement de l'individu en supprimant l'infection chronique, et l'organisme s'adapte mieux au fur et à mesure de son développement aux conditions anatomiques créées par la pneumonectomie. NISSEN estime que l'on peut opérer entre 10 et 40 ans. ROBERTS a opéré avec plein succès des enfants de 5 et 6 ans.

3° *Le stade évolutif* de la maladie.

C'est en effet le degré de l'infection et la plus ou moins grande résistance du sujet qui fera décider du type de l'intervention.

Pour les sujets peu infectés, résistants et surtout s'ils sont jeunes: les *lobectomies en un temps*, qui donnent des résultats plus complets et plus rapides.

Chez les malades plus déficients, on opérera en plusieurs temps pour protéger la plèvre (type Alexander), pour vider les bronches par un plombage et faciliter l'intervention ultérieure (type Sanerbruch).

Pour les malades à la limite, infectés, fragiles, mais laissant encore un peu d'espoir, il reste les interventions atypiques au cautère.

Il faut enfin *choisir le moment de l'intervention:* en dehors des poussées infectieuses. C'est ici le véritable intérêt du *traitement médical* — broncho-aspiration ou lavage des bronches — qui permet de diminuer l'infection au maximum, pour diminuer d'autant les risques opératoires.

***

Dans les ABCÈS DU POUMON pris au début, l'infection est tout; qu'elle guérisse spontanément ou médicalement, et l'abcès guérit

sans séquelles. Si elle résiste une simple pneumonectomie suffit quelquefois.

Dans d'autres cas la virulence de l'infection sidérant d'emblée l'état général, sa dissémination dans les deux poumons, ou dans le reste de l'organisme mettent la maladie au-dessus de toute ressource thérapeutique.

Dans quels cas peut-on envisager l'exérèse de tout ou partie d'un poumon? Mis à part quelques abcès circonscrits profonds relativement récents que ne pouvait atteindre la pneumotomie, il s'agit toujours d'*abcès anciens* dans lesquels les modifications de structure organique apportés par l'infection (*coque fibreuse ou pyo-sclérose*) rendent le drainage insuffisant et favorisent l'extension de l'abcès.

On est en somme ramené au problème précédent, d'autant plus qu'il coexiste souvent des dilatations bronchiques développées à la faveur de l'abcès.

Pour l'abcès unique, collecté, central, entouré d'une coque fibreuse, la *lobectomie* est l'intervention idéale.

Lorsque la pyosclérose réalise une opacité diffuse de tout ou partie d'un lobe, souvent centré d'une image hydro-aérique, lorsqu'il coexiste des bronchiectasies on devra choisir d'après la résistance du sujet entre la lobectomie plus grave mais de meilleur rendement et la résection atypique au cautère.

Lorsque l'abcès est déjà drainé, mais que le résultat est insuffisant la lobectomie peut être tentée.

L'intervention est d'ailleurs souvent plus facile qu'on ne s'y attendrait. Mais il faut fréquemment avoir recours aux opérations en deux temps.

*
**

Indications exceptionnelles ou discutables.

On a pratiqué des pneumonectomies ou lobectomies pour des affections rares telles que tumeurs bénignes ou sarcomes, kystes congénitaux ou kystes hydatiques infectés, anévrysme d'une artère bronchique.

L'indication pour être rare n'en paraît pas moins légitime dans ces cas.

Au contraire les essais pratiqués dans la *tuberculose pulmonaire* sont plus discutables. Ces interventions ne pourraient être envisagées que pour des cas unilatéraux dans lesquels la

collapsothérapie gazeuse ou chirurgicale donne d'excellents résultats sans faire courir au malade de graves dangers. La gravité des pneumonectomies s'alourdit au contraire chez ces malades de dangers nouveaux et considérables : empyème tuberculeux surinfecté, généralisation tuberculeuse, siège habituel au sommet.

Il existe cependant deux cas de guérisons de Beye : une guérison simple, et une autre dans laquelle l'ablation de tout un poumon resté malade après phrénicectomie et thoracoplastie, amena la guérison au prix d'une fistule bronchique.

*
**

Résultats.

A l'heure où les pneumonectomies ne font qu'entrer dans l'ère des réalisations, il est bien difficile de se faire une idée précise des résultats qu'elles permettent d'obtenir. Il existe environ 300 cas de lobectomies et 30 cas de pneumonectomies totales publiées à ce jour. Mais les cas anciens sont disparates et reflètent une période de dangereux tâtonnements. Les statistiques les meilleures ne sont pas encore à jour.

*
**

A titre indicatif nous donnerons celle de Tudor et Edwards.

		Mort. opératoire	Récidives	Guérisons
		—	—	—
Exérèses pour cancer :				
Lobectomies	16	3 (18,7 %)	7	6 (34,17 %)
Pneumonectomies totales	5	2 (40 %)		3 (60 %)
Exérèses pour bronchiectasies :				
Lobectomies en 1 temps	112	16 (14 %)		98 (86 %)
Pneumonect. totales	6	0		(100 %)

*
**

Conclusions. — De l'avis même des rapporteurs, R. Monod et Bonniot, la pneumonectomie reste encore une intervention sérieuse, malgré les progrès considérables de la technique et l'entraînement des équipes opératoires. C'est d'ailleurs une chirurgie de spécialistes qui demande des équipes complètes homogènes, permanentes.

Mais, comme le fait remarquer le Professeur E. Sergent dans la discussion du rapport, elle s'adresse à des affections incurables par d'autres moyens et dans la plupart des cas fatalement mortelles.

*
**

Si la collaboration médico-chirurgicale qui a créé cette chirurgie, doit permettre d'éliminer des indications les cas fatalement voués à l'échec, elle doit savoir donner au malade sa chance de guérir et surtout la lui donner à temps.

La menace grave est l'*infection*. On ne saurait trop le souligner. C'est elle qui alourdit la mortalité opératoire et provoque les séquelles.

Il faut donc poser l'indication opératoire avant son apparition dans les cancers, avant qu'elle ne soit trop importante dans les autres cas.

Pour cela encore le travail en équipe du médecin, du chirurgien, du bronchoscopiste, du radiologiste s'avère indispensable.

*
**

C'est en connaissant mieux les signes de début du cancer, en sachant distinguer de bonne heure parmi les dilatations des bronches celles qui ne sauraient que s'aggraver, en précisant la topographie des lésions que l'on pourra réduire au minimum les risques opératoires ne les faire courir que légitimement au malade et obtenir des guérisons de qualité.

UN NOUVEAU TRAITEMENT DES ABCÈS DU POUMON : LE DRAINAGE A LA SONDE SOUPLE A DOUBLE COURANT

PAR

M. LÉVY-DEKER

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris
Assistant du service O.-R.-L. à l'hôpital Beaujon-Clichy

La simplicité de l'endoscopie trachéobronchique, la perfection de sa technique a valu à cette méthode une extension rapide.

Destinée tout d'abord à contrôler par la vue l'état de la trachée et des grosses bronches, l'endoscopie a permis l'extraction des corps étrangers, les biopsies des tumeurs des premières voies aériennes.

Les suppurations pulmonaires devinrent bientôt de son ressort; il est en effet relativement facile d'aspirer par l'intermédiaire d'une sonde, les sécrétions purulentes repérées au bronchoscope. Cette méthode a permis le traitement de nombreux abcès pulmonaires juxtahilaires; mais il faut cependant reconnaître qu'elle exige une anesthésie assez forte des voies aériennes, obstruées par des sécrétions abondantes; la quantité de cocaïne nécessaire à l'introduction d'un tube rigide est importante et bien des malades fébriles ou fatigués ne peuvent supporter un drainage toujours pénible et surtout répété.

C'est ce qui incita deux auteurs belges : MM. Higguet et Hennebert, à cathétériser trachée et bronches avec des sondes molles.

Ils remarquèrent qu'il est impossible de déglutir un liquide, si la bouche est largement ouverte et la langue propulsée. En effet la langue tirée en avant entraîne l'épiglotte et ouvre lar-

gement le larynx. Dans ces conditions si l'on instille un liquide dans le pharynx soit par voie buccale, soit par voie nasale, il pénètre dans les voies aériennes.

Une sonde molle, introduite dans les mêmes conditions pénètre dans le larynx, la trachée et les bronches; étant ainsi dans des conditions physiologiques normales, l'anesthésie à employer est minime, elle ne vise qu'à réduire le réflexe tussigène des voies aériennes qui n'ont plus à subir l'effort et la pression d'un tube rigide et volumineux qui se prête mal à leurs courbures.

***

Le drainage à la sonde comporte trois temps :

1° Anesthésie des voies aériennes;

2° Introduction de la sonde;

3° Aspiration et lavage.

1° L'introduction de la sonde se faisant par voie nasale il faut insensibiliser la fosse nasale la plus large, le pharynx, la langue et la trachée.

Un badigeonnage avec un porte-coton imbibé de cocaïne au 1/10 et d'adrénaline suffit pour la fosse nasale et la paroi postérieure du cavum.

On instille ensuite avec un spéculum auri dans cette fosse nasale quelques gouttes de la solution de Hirsch (cocaïne au 1/75, eau de laurier-cerise, etc.), la tête étant en hyperextension la langue protractée.

Le liquide suit le plancher nasal, coule goutte à goutte derrière la luette et tombe dans le larynx qui réagit par une quinte de toux.

Deux minutes après cette première instillation, on en pratique une deuxième, puis une troisième. Le réflexe laryngé disparaît souvent dès ce moment. Au besoin on parfait l'anesthésie au porte-coton laryngé et pour la trachée par une instillation intratrachéale de quelques gouttes de solution de Hirsch.

Le passage de la sonde devient dès lors facile.

On utilise des sondes en gomme assez fines : simples pour l'aspiration ou les injections médicamenteuses, doubles pour les lavages.

La sonde double est formée de deux sondes-mères accolées sur toute leur longueur en canon de fusil et réunies dans la même enveloppe de gomme.

A leur extrémité les deux sondes sont coupées obliquement de

façon à former par leur accolement une extrémité effilée triangulaire, en « tête de vipère ».

A l'autre extrémité les deux sondes sont séparées et continuées par un tube de caoutchouc muni d'un ajutage qui permet de les adapter à l'appareil aspirateur ou injecteur.

La longueur de ces sondes doubles est de 45 à 50 centimètres; elles portent deux repères, l'un à 18 centimètres, répondant au passage de l'orifice glottique, l'autre à 30 centimètres indiquant l'éperon trachéal; il reste donc 15 centimètres environ utilisables pour le cathétérisme bronchique.

Le diamètre correspond au nº 16 de la filière Charrière et est suffisamment fin pour être introduit dans les fosses nasales.

La sonde est en gomme souple, opaque aux rayons X sur toute sa longueur.

2º Après anesthésie nasale et pharyngo-laryngée, le passage de cette sonde est des plus simples.

La sonde stérilisée, enduite d'huile antiseptique est introduite doucement dans la fosse nasale la plus large.

Elle suit le plancher nasal sur 8 cm. et bute sur la paroi postérieure du cavum; une légère pression suffit alors à la faire descendre dans le pharynx buccal où on la voit apparaître derrière la luette.

A ce moment, on fait tirer en avant la langue du malade qui maintient sa bouche ouverte, la tête en extension forcée. La sonde est alors conduite derrière la luette, la base de la langue et l'épiglotte, dans le larynx ou son arrivée se signale par une petite quinte de toux.

Un temps d'arrêt aux cordes vocales, repérées par le premier index de la sonde et celle-ci franchit pendant une inspiration la glotte pour pénétrer dans la trachée.

Dès ce moment, l'introduction est facile : s'il persiste un léger réflexe, une instillation intratrachéale par la sonde elle-même de quelques gouttes de solution anesthésique suffit, à tout calmer.

Le deuxième repère marque l'éperon trachéal.

Il reste le trajet bronchique. Pour celui-ci, le contrôle radioscopique est indispensable.

Sous l'écran, la sonde opaque est repérée en position de face. On la conduit avec aisance dans la bronche souche droite ou gauche en lui faisant faire au besoin une rotation de 90º au niveau de l'éperon trachéal. La sonde étant latéralisée du

côté à traiter, on la conduit au niveau des lésions sous le contrôle de l'écran. Arrivée à ce but, il est bon de fixer son extrémité distale par un adhésif.

3° Quand la sonde est introduite, on peut aspirer, laver, injecter la bronche et le poumon cathétérisés.

a) *Pour l'aspiration:* il suffit d'adapter à l'extrémité d'une des sondes mères, un tube relié à un aspirateur donnant une dépression de 20 à 30 cm. d'eau.

Les sécrétions aspirées peuvent être recueillies pour l'analyse dans un petit flacon intermédiaire.

La nature de ces sécrétions, leur consistance rendent cependant leur aspiration assez difficile. Aussi est-il plus logique de les diluer et de faire un lavage bronchique.

b) Ce *lavage* est le véritable triomphe de la sonde molle. Grâce à la souplesse de la sonde, on a pu déplacer le malade, lui faire quitter l'écran radioscopique pour le faire coucher sur un lit et se tourner sur le côté cathétérisé.

De cette façon, par la simple pesanteur, le liquide à injecter ne pénétrera que le côté voulu, et les sécrétions ne risquent pas d'ensemencer le côté opposé.

Pour le lavage, on injecte lentement par une des sondes mères, à la seringue de Pravaz de 20 c.c., de sérum physiologique que l'on aspire au fur et à mesure par l'autre sonde avec l'appareil aspirateur.

Il se fait ainsi à l'extrémité bronchique du tube en gomme un brassage d'air et de sérum; les mucosités sont diluées et recueillies facilement dans le flacon de l'aspirateur.

Le lavage est effectué avec une quantité de sérum tiède variant de 60 à 200 grammes, que l'on retrouve intégralement augmenté des sécrétions purulentes qui donnent au liquide recueilli un aspect gris, trouble, caractéristique.

c) *Après le lavage*, on peut injecter par une des sondes un liquide antiseptique : sérum antigangréneux, huile goménolée, lipiodol, etc.

Pendant toutes ces manœuvres, le malade ne ressent aucune impression pénible. Tout au plus quelques réflexes tussigènes aident à l'expulsion des sécrétions bronchiques.

***

Indications. — Il existe trois indications bien nettes :

1° Aspiration des sécrétions;

2° Lavage bronchique;

3° Injections médicamenteuses.

1° L'aspiration des sécrétions, permet le drainage à sec des sécrétions broncho-pulmonaires. Il permet également la division dse crachats. Plus précis encore que le cathétérisme urinaire, il permet non seulement de reconnaître si seul le poumon droit ou le poumon gauche donne des expectorations bacillifères, mais encore par le niveau auquel se fait l'aspiration, il permet de repérer le lobe infecté. Il est donc du plus haut intérêt pour la division des crachats dans la bacillose.

2° Le lavage bronchique est devenu la méthode de choix dans le traitement des dilatations bronchiques et surtout des abcès pulmonaires dont il permet le drainage par les voies naturelles.

Le drainage des abcès par cathétérisme n'est utile que pour les abcès récents datant de un à deux mois, qu'il suffit souvent à guérir. Son efficacité est moins constante pour les abcès chroniques datant de plusieurs mois qui relèvent de la chirurgie. Le drainage par aspiration, cependant prépare le temps chirurgical en éliminant l'infection secondaire.

Les effets de cette méthode au cours des abcès sont des plus évidents. Ils favorisent l'expectoration et font tomber la température.

La quantité d'anesthésique employée étant des plus minimes, le malade est soulagé et non fatigué par le drainage; on peut les répéter deux fois par semaine et souvent si on les espace davantage, c'est le malade lui-même qui réclame le lavage.

3° Les instillations médicamenteuses sont aussi aisées.

S'il s'agit d'injection intratrachéale, une sonde courte introduite par voie nasale suffit à injecter une solution médicamenteuse, une huile antiseptique ou opaque aux rayons X.

En faisant pencher le malade d'un côté, on latéralise l'injection qui se fait dans la bronche droite ou gauche beaucoup plus facilement que par l'injection intratrachéale à la seringue laryngée.

Après les lavages bronchiques, la sonde à double courant permet d'injecter au lieu d'élection, au contact ou au voisinage intérieure des lésions, un liquide aqueux ou huileux, sans le disséminer dans les lobes voisins comme le ferait l'injection intratrachéale, ou l'injection après endoscopie.

*
**

Avantages. — Les avantages du cathétérisme à la sonde souple sont nombreux.

1° Le principal est sans doute de pouvoir s'appliquer à presque tous les malades.

En raison du peu de cocaïne employée, on risque beaucoup moins de choquer le malade, et on peut drainer à la sonde des infectés pulmonaires qui ne supporteraient pas l'endoscopie.

2° Le passage de la sonde souple, fine, par voie nasale, laissant libres les mouvements de la tête et du cou, est beaucoup plus facile à supporter, même après anesthésie, que le rigide bronchoscope.

3° La sonde en place, il est facile de coucher le malade pour son lavage; si l'on veut éviter l'irruption de liquide dans le poumon sain, il suffit de tourner le patient sur le côté malade, ce qu'il fait sans peine, la sonde souple se prêtant à tous les mouvements sans difficulté.

4° Le calibre de la sonde permet de pénétrer l'arbre bronchique beaucoup plus avant que le bronchoscope.

Celui-ci : tube rigide, s'arrête aux premières divisions bronchiques, soit 2 à 4 cm. après l'éperon bronchique. La sonde pénètre au contraire 10 à 15 cm. plus bas.

Il est donc possible d'aspirer et de drainer des abcès loin du hile alors que la thérapeutique bronchoscopique n'est que juxta-hilaire.

5° Le peu d'anesthésique employé, le peu de réaction consécutive au cathétérisme, permet des drainages fréquents, chez des malades fatigués, même fébriles.

6° Le lavage à la sonde souple est plus efficace que celui qui est pratiqué sous bronchoscopie. En effet, le tube aspirateur endoscopique est toujours éloigné du tube injecteur, ce qui augmente le risque de diffusion du liquide septique de lavage, donc de l'infection.

*
**

Inconvénients — Si facile que soit en général le drainage à la sonde, il faut reconnaître qu'il présente parfois des difficultés.

1° Certains malades, aux muqueuses congestives, sont difficilement anesthésiés par des solutions faibles en cocaïne. On en est réduit à employer une dose plus forte, donc plus toxique.

2° Quand l'épiglotte est petite, de type infantile, basculée en arrière l'entrée de la sonde dans le larynx est rendue assez difficile, il faut alors la conduire sous le contrôle du miroir avec une pince laryngée.

Mais ces quelques petites difficultés techniques sont minimes à côté de celles du bronchoscope métallique.

On sait combien il est pénible d'introduire le bronchoscope chez un malade aux arcades dentaires serrées, à la langue épaissie, et au cou court, gênant l'hyperextension de la tête.

Les inconvénients sont donc minimes, comparés à ceux de la bronchoscopie, procédé assez brutal, pénible et fatigant chez des malades fébriles.

*
**

En résumé: après anesthésie locale des plus minimes, il est aisé d'introduire par voie nasale une sonde molle, opaque aux rayons X, que l'on conduit sous le contrôle de l'écran jusqu'au niveau des bronches primaires et secondaires.

Cette sonde permet le drainage bronchique. En le combinant ou non au lavage, on peut aspirer les sécrétions broncho-pulmonaires dans la bacillose, les dilatations bronchiques, les abcès du poumon.

Cette méthode présente sur la bronchoscopie des avantages nombreux, en particulier, son innocuité, sa portée et son champ d'action beaucoup plus étendus.

LE ROLE DES LÉSIONS DU NEZ ET DU PHARYNX DANS L'ÉTIOLOGIE DE LA BRONCHIECTASIE ET LA VALEUR DU SOUFRE THERMAL DANS LE TRAITEMENT DE CETTE AFFECTION

PAR

le Dr René A. CASAUBON
Ancien Interne pr. des Hôpitaux de Paris
Médecin consultant aux Eaux-Bonnes (B.-P.)

Le but de cet article est d'exposer des faits cliniques que nous avons pu constater, et qui peuvent, nous semble-t-il, être d'un certain intérêt pour l'étude de l'étiologie et de la thérapeutique des bronchiectasies. Nous voulons dire la grande fréquence des lésions du pharynx et surtout du nez, constatées chez les malades porteurs de dilatations bronchiques, et les effets remarquables du soufre thermal, dans le traitement de ces affections, effets qui justement, en partie, sont fonction de la fréquence de ces lésions rhinopharyngées.

I. — *Fréquence et importance des lésions du nez, surtout, mais aussi du pharynx dans le déterminisme des bronchiectasies.*

Il nous faut auparavant rappeler les faits principaux de l'étiologie des dilatations des bronches. La question est complexe, et l'accord à ce sujet est loin d'exister.

Cependant un point est certain : pour qu'il y ait dilatation bronchique, l'infection est nécessaire : « Il n'y a pas de bronchiectasie au sens classique du mot sans infection, infection de la muqueuse et de la paroi bronchique, infection du parenchyme pulmonaire avoisinant » (Rist). Mais deux questions se posent :

1° De quelle nature est cette infection?

2° L'infection seule suffit-elle?

1° *Nature de l'infection.*

Ce peut être la tuberculose, la syphilis, les suppurations pleuro-pulmonaires, les pneumopathies aiguës, les rhino-bronchites descendantes.

La tuberculose — Celle-ci, selon certains, serait une cause possible et même fréquente. A ce sujet signalons la possibilité de tuberculisation secondaire.

La syphilis. — Qu'il s'agisse d'hérédo-syphilis principale cause de la « maladie kystique du poumon » (HUTINEL et ses élèves); de syphilis tertiaire déterminant des bronchites (SERGENT, BENDA, .H-L. DURAND), de parasyphilis, pour l'école de LYON, la syphilis agit comme agent infectieux, mais aussi comme facteur déterminant de sclérose. Ici encore les avis diffèrent et certains qui nient sa valeur, prennent comme argument la non-efficacité du traitement « spécifique ». Personnellement nous avons pu au contraire constater des améliorations nettes par le bismuth en particulier. Enfin syphilis et tuberculose peuvent s'associer.

Les suppurations pleuro-pulmonaires représentent une des grosses causes, en particulier les pleurésies purulentes, l'abcès du poumon (il faut distinguer, avec le professeur SERGENT, l'abcès précédant la dilatation, la bronchiectasie précédant l'abcès, et l'évolution simultanée de dilatation et d'abcès, alors plus souvent gangréneux).

Les rhinobronchites descendantes, dont l'étude a été particulièrement faite par FLORAND et FLURIN. La question est d'importance, car il faut auparavant bien distinguer cliniquement les bronchiectasies de certaines formes de bronchites chroniques qui souvent les rappellent par bien des points; il est vrai que souvent il s'agit d'enfants lymphatiques, chez qui rougeole ou coqueluche ont joué un rôle déterminant. D'autre part, en tant qu'infection, cause de bronchiectasie, quelle importance faut-il donner à ces rhinobronchites? En général, les auteurs ne les considèrent pas comme très importantes. Nous verrons après l'étude de nos cas, que tel n'est pas notre avis.

Enfin il faut signaler comme autres causes, la gangrène, les séquelles d'intoxication par gaz de guerre. Récemment on a attiré l'attention sur l'importance des sinusites.

2o *L'infection suffit-elle?*

Il semble que tout au moins quand il s'agit d'adultes, tout en reconnaissant la possibilité d'un facteur congénital, mais sans grande importance, la plupart des auteurs estiment l'infection suffisante; certains reconnaissent cependant que la syphilis, peut aider l'infection, par son action sclérogène. Par contre chez l'enfant si certains estiment suffisante l'infection, beaucoup d'auteurs et en particulier le professeur Debré et le professeur Lereboullet, insistent sur l'importance du facteur congénital « chez l'enfant, il est certain que dans nombre de cas le rôle initial des broncho-pneumonies dans le développement des bronchiectasies n'apparaît pas; plus exactement on ne peut invoquer leur influence qu'à titre de facteur d'aggravation de lésions déjà constituées » (Lereboullet).

Enfin Hutinel et ses élèves admettent le rôle de l'hérédo-syphilis comme très important.

***

Nous allons maintenant exposer les faits que nous avons pu constater, pendant ces trois dernières saisons, durant lesquelles, nous avons traité 35 bronchiectasies. Sur 35 cas, nous avons 7 malades n'ayant aucune lésion rhinopharyngée pour 28 qui sont porteurs de cornets hypertrophiés (16), rhino-pharyngites avec catarrhe (6), déviation de cloison (4), angines à répétition (1), grosse infection adénoïdienne (végétations) (1). Voici quelle était la nature de l'infection causale :

1. *Pneumopathies aiguës.*

7 malades (dont trois enfants et deux syphilis).

2 étaient porteurs de rhinopharyngite, 2 de déviation de cloison, 2 de cornet hypertrophié, 1 n'avait rien.

2. *Abcès du poumon et suppurations pleurales.*

6 malades (dont un enfant et deux syphilis).

Parmi ceux-ci, deux cornets, une rhino-pharyngite; trois n'avaient rien.

3. *Gangrène.*

1 cas sans lésion du rhinopharynx.

4. *Rhinobronchite descendante* (avec bronchite à répétition).

3 malades (dont un enfant, une syphilis). Nous avons remarqué une déviation, un cornet; le dernier malade avait des angines à répétition.

5. *Un cas spécial.*

1 malade venu après un début de dilatation remontant à un mois (signes cliniques, signes radiologiques), mais s'accompagnant de signes cliniques, en particulier d'une maigreur, d'une asthénie, d'une coloration de la peau faisant soupçonner l'évolution simultanée d'une tumeur que la clinique cependant ne permettait pas de trouver. Nous n'avons pas encore les résultats de nouveaux examens, d'un spécialiste, et d'un radiologue, que nous avions réclamés.

6. *Restent 17 malades* (dont 6 enfants, deux syphilis).

17 sur 34 cas (si nous éliminons le précédent), soit 50 %, chez qui l'interrogatoire, l'examen, les renseignements à nous communiqués, n'ont pas permis de retrouver une de ces quatre grandes causes. Nous avons par contre relevé 11 cornets, 3 rhinopharyngites, 1 déviation, 1 grosse hypertrophie et infection des végétations adénoïdes, et *un seul* n'ayant rien au rhinopharynx).

Chez ces malades les seuls symptômes ayant précédé la dilatation étaient depuis plus ou moins longtemps, une gêne à la respiration, des rhinites fréquentes, certains des poussées de sinusites, sinusites d'ailleurs sans grand fracas, mais par contre jamais complètement guéries, parfois un peu de catarrhe du rhinopharynx; chez trois d'entre eux, quelques très rares bronchites qui ne suffisaient pas à les faire entrer dans la catégorie des rhinobronchites descendantes signalées plus haut. Mais à ce sujet FLURIN distingue dans ces formes de rhinobronchites descendantes deux catégories : une qui répond aux cas exposés plus haut (fréquence des bronchites, bronchite chronique) et une autre qu'il définit ainsi « la présence de troubles diathésiques, ou liés à l'altération d'un grand système organique..., la persistance d'une débilité rhinobronchique qui les rend sensibles aux moindres causes d'irritation, justifiera le terme de *catarrhe chronique*, et l'élément bronchitique sera relégué au second plan ».

Il est incontestable que chez nos malades, sauf trois, il n'y avait même pas, au second plan « d'élément bronchitique »; cependant il semble que c'est dans cette catégorie qu'il faille classer ces 17 malades. Il y avait en effet des troubles diathésiques, en particulier du lymphatisme, il y avait altération d'un système organique, en particulier troubles intestinaux, il y avait incontestablement débilité du rhinopharynx. Il semble que l'on puisse donc décrire une troisième catégorie de rhino-

bronchite descendante qui serait caractérisée par le fait que l'infection du rhinopharynx, conséquence pour nous d'une certaine diathèse, entretenue en particulier par des cornets, peut en brûlant l'étape de bronchites, déterminer rapidement des bronchiectasies, graves, incontestables contrôlées par le lipiodol.

Que peut-on déduire de cette statistique?

1° Un quart seulement de ces malades n'est pas porteur de lésions du rhinopharynx;

2° Parmi ces lésions, les cornets hypertrophiés sont les plus nombreux;

3° Si nous éliminons le malade sans doute cancéreux, nous constatons que trois sur six des malades ayant un rhinopharynx normal font partie de ceux chez qui la bronchiectasie était conséquence de grosses suppurations pleuro-pulmonaires;

4° Pour les trois autres, un cas est inexplicable; dans un autre cas on trouvait la syphilis; dans le dernier l'hérédité tuberculeuse est incontestable, et très probablement la dilatation était de nature tuberculeuse;

5° 11 enfants, un tuberculeux, 6 hérédosyphilitiques;

6° 50 % des cas sont dus à des pneumopathies, suppurations, rhinobronchites descendantes; 50 % des cas sont dus à une infection prédominant sur le nez, le pharynx, sans bronchites.

Dans tous ces cas, sauf un, tous les malades sont porteurs de lésions rhinopharyngées.

Si nous reprenons ce que nous avons exposé auparavant au sujet de l'étiologie des bronchiectasies, voici ce que ces faits nous permettent de dire :

1° *Nature de l'infection.*

La tuberculose: un cas sur 35 (un enfant).

La syphilis: 6 cas. Chaque fois hérédosyphilis : 6 enfants sur 11. Donc importance certaine du « facteur congénital » et nous y reviendrons.

Suppurations et pneumopathies. — Proportion de 14 sur 35 cas. Ce qui est intéressant à signaler, c'est que parmi ceux-ci, une proportion importante n'avait aucune lésion rhinopharyngée. L'infection en masse, suffit donc à déterminer une bronchiectasie, avec la restriction que chez l'enfant, une hérédité tuberculeuse et surtout syphilitique est nécessaire.

Rhinobronchites descendantes. — Cette cause, dans sa forme « classique » semble peu importante, par contre, elle paraît être la principale, quand on envisage les cas où l'infection rhinopharyngée domine la scène, sans que l'infection bronchique soit

nécessaire, et quand elle détermine des infections répétées, depuis l'enfance, sans grand fracas certes, mais jamais complètement réduites. La répétition de l'infection et sa persistance presque continue, entretenue qu'elle est par des lésions du nez, du pharynx, des sinus, malgré la discrétion de ses manifestations, conduisent à la bronchiectasie.

2° *L'infection suffit-elle?*

Chez l'adulte, elle semble suffire si elle est massive. Si elle est discrète, il faut qu'elle soit entretenue par des lésions du rhinopharynx, et de plus une certaine diathèse semble nécessaire.

Chez l'enfant, le plus souvent, il faut pour qu'elle vienne à bout de ces jeunes organismes encore très résistants, que la tuberculose parfois, mais surtout la syphilis ait préparé le terrain, sans doute par son action sclérogène. D'ailleurs chez l'adulte cette action ne peut que favoriser également le développement des dilatations bronchiques.

Ces faits n'ont pas qu'un intérêt théorique, ils ont leur application dans la pratique, dans la thérapeutique, qui au demeurant est l'affaire la plus importante. Il faut conclure à la nécessité du traitement rapide des lésions rhinopharyngées (chirurgicale ou thermale, ou mieux chirurgicale et thermale). Il faut, suivant les cas, gratter un nez, redresser une déviation, donner le soufre thermal après pour traiter les muqueuses, agir sur le terrain, en instituant de plus, s'il est nécessaire, un traitement spécifique. Le soufre thermal se présente ainsi comme un traitement préventif des bronchiectasies, mais nous allons maintenant étudier des faits qui nous permettent d'affirmer qu'il peut être utilisé aussi et avec succès dans le traitement des dilatations bronchiques déclarées. Là encore, cependant il faut savoir associer d'autres méthodes de traitement, en particulier quand il s'agit d'abcès bronchiectasiants, le drainage par aspiration bronchique, et quand il y a syphilis le traitement spécifique.

II. — *Effets du soufre thermal dans le traitement des bronchiectasies.*

Depuis longtemps les eaux sulfurées ont été utilisées avec succès dans le traitement des bronchites chroniques, des rhinobronchites, et aussi des dilatations bronchiques. Nous n'apportons donc rien de nouveau, mais des faits qui confirment la valeur du soufre thermal dans les bronchiectasies en particulier.

De façon générale cette action du soufre est due à son action locale, à son action générale, et au fait qu'il est éliminé par les voies respiratoires, quelle que soit sa voie d'introduction dans l'organisme.

Récemment FLURIN insistait sur le fait que toutes les eaux sulfureuses françaises — exception faite pour Allevard dont les eaux sont sédatives — s'appliquent d'une façon générale aux sujets torpides réagissant peu, aux muqueuses catarrhales et peu congestives. Parmi celles-ci, cet auteur rappelait que les Eaux-Bonnes étaient « de longue date spécialisées dans le traitement des affections respiratoires » (Nous ajoutons que bien entendu, il faut excepter de ces affections, celles qui sont de nature tuberculeuse).

Nous voulons résumer les résultats que nous avons constatés par le traitement aux Eaux-Bonnes, de ces 35 malades. Nous en exceptons parmi ceux-ci, les 20 qui firent leur première cure cette année; sur les 15 autres, 4 malades seulement ne sont pas revenus faire une 2e ou 3e saison (Se croyaient-ils guéris définitivement, ou bien les effets de cette 1re saison à leur sens étaient-ils insuffisants, ou bien simplement des raisons extra-médicales, malheureusement fréquentes, les ont-ils empêchés de revenir?)

Les 11 autres malades ont tous été considérablement améliorés, certains même complètement guéris.

Chez la plupart, dès l'hiver qui suit la 1re saison, les épisodes aigus, fébriles n'apparaissent plus, l'expectoration est tarie; la respiration meilleure, l'état général très amélioré permettent la reprise du travail. Phénomène curieux, ceux qui présentaient des lésions rhinopharyngées, ont vu ces lésions locales moins rapidement améliorées que la dilatation elle-même; c'est seulement après la 2e saison, que le traitement vient à bout de ces phénomènes. Quelques-uns parmi ces malades méritent une mention spéciale :

La jeune Po... fait une cure; celle-ci a donné des résultats excellents; les parents, malgré nos conseils, ne ramènent pas leur enfant l'année suivante. C'est une reprise — légère il est vrai — des phénomènes cliniques qui les ont décidés à revenir l'an dernier et cette année. L'enfant est complètement transformée; elle pesait la 1re année 16 kg. 8, cette année 21 kg. 5.

Mme B... aussi a cru que les effets remarquables constatés après la 1re saison se maintiendraient; cette malade a dû revenir les signes ayant réapparu, moins marqués, le 2e hiver suivant sa 1re saison.

M. G..., après 2 saisons, ne présente ni toux, ni expectoration; il a gagné 26 kilos.

M. C... a gagné en une saison, 16 kilos; l'expectoration très abondante, la toux, son état général très déficient, l'avaient obligé à quitter son métier qu'il a repris cette année.

M. L..., après sa 1re saison a gagné 18 kilos.

Le jeune Vi..., 12 ans, en 2 saisons a gagné 7 kilos.

Mlle H... a vu après une seule cure disparaître des crises d'essoufflement si fortes qu'elles furent au début mises sur le compte de l'asthme, si répétées (2 par nuit) qu'elles empêchaient tout sommeil et toute activité.

M. Pi..., 15 ans. Mère tuberculeuse. Lui-même suspect de tuberculose, à 9 mois, bronchopneumonie aiguë, à 7 ans, bronchopneumonie subaiguë, à 8 ans, pneumonie, à 11 ans, pneumonie, à 14 ans, bronchopneumonie, et début de bronchiectasie. Soigné à Arcachon. 1re saison aux Eaux-Bonnes en 1935. Revu cette année a gagné 2 kilos; pendant l'hiver ce malade est encore allé à Arcachon. Une seule bronchite de 3 jours.

M. N... 2 mai 1934, pleurésie gauche sérofibrineuse, avec forte fièvre, dyspnée marquée. Résolution complète fin mai. Subitement le 18 juin, grosse expectoration purulente, température à 39o. Radioscopie et radiographie : image cavitaire au 1/3 supérieur du poumon gauche. Pas de B. K. Il s'agissait sans doute d'un abcès pulmonaire. Nous avons vu ce malade au mois de septembre suivant. L'hiver suivant, l'abcès et la pleurésie sont complètement guéris. Apparaissent alors des signes de bronchiectasie. Revient la saison suivante, a gagné du poids, mais expectoration et dyspnée marquées. Le malade n'est pas revenu cette année; la disparition complète de tous ces phénomènes, un état général excellent, avaient permis au médecin traitant de penser qu'une 3e saison était inutile.

En résumé chez ces malades, le soufre thermal a pour effet de faire disparaître les phénomènes locaux, et par là de permettre une amélioration de l'état général, un gain de poids qui peut atteindre 26, 18 kg.; mais il est nécessaire que ces malades reviennent 2 ou 3 ans dans les stations sulfurées.

On peut expliquer ces excellents effets du soufre thermal par ses propriétés :

Locales. — Le soufre a un rôle *antiseptique*, et il ne nous semble pas à ce sujet inutile de répéter ce qu'écrivait Lermoyez : « le pus appelle le soufre »; un rôle *sécrétoire*, un rôle *excito-moteur*, un rôle sur la circulation pulmonaire.

Générales. — Toujours mais en particulier récemment, on a insisté sur le rôle important du soufre dans l'organisme. Loeper et Bory écrivent : « Il (le soufre) nous apparaît ainsi déjà comme un régulateur, un balancier attentif au maintien de la molécule vivante ».

Nous pensons qu'il faut aussi insister sur une autre propriété du soufre; c'est son action sur la syphilis, qu'elle soit directe ou indirecte (permettant l'utilisation plus facile, du mercure, du bismuth, de l'arsenic).

N'avons-nous pas vu en effet la fréquence de l'hérédo-syphilis chez les enfants porteurs de bronchiectasie?

Mais nous pensons aussi que l'état de ce soufre, son association avec d'autres métaux, jouent un rôle important. D'autre part les eaux thermales n'agissent sans doute pas seulement, en raison de leurs propriétés chimiques, mais aussi physiques. Il est incontestable que la radio-activité de certaines eaux doit entrer en ligne de compte, l'activité du soufre étant augmentée par l'accompagnement de gaz rares, de radium.

Enfin quand il existe une diathèse lymphatique, il est intéressant que les eaux thermales qui contiennent du soufre contiennent également du chlorure de sodium, du calcium (1). C'est après avoir bien étudié les causes de la bronchiectasie, les lésions associées, le terrain, la possibilité de syphilis, que l'on peut choisir la station sulfureuse la plus indiquée, en raison de ses qualités chimiques et physiques.

Il est évident qu'il faut tenir compte également des qualités climatiques de cette station; en particulier l'altitude qui doit être moyenne, l'absence de vent (l'on sait combien le vent est préjudiciable à tous les rhinopharyngiens bronchitiques) fonction de la flore de la station et de son orientation.

Mais ces recherches faites, les précautions prises, on est en droit d'attendre, même dans les formes graves s'accompagnant d'un mauvais état général, des résultats remarquables du soufre thermal dans le traitement des bronchiectasies, d'autant plus évidemment que ces affections sont traitées le plus rapidement possible après leur début, quand la fièvre a disparu. Ceci explique en partie, les résultats encore plus favorables quand il s'agit d'enfants.

Nous insisterons enfin sur la fréquence des lésions du rhinopharynx, dans le déterminisme des bronchiectasies, qui peuvent se déclarer, même sans que cette rhinopharyngite soit « *descendue* » jusqu'aux bronches, ou du moins sans qu'il y en ait eu de manifestation clinique. C'est parce que ces lésions entretiennent une infection latente, que la bronchiectasie peut apparaître, d'autant plus qu'un terrain y prédispose, l'hérédosyphilis chez l'enfant étant la cause la plus fréquente d'un tel terrain. Chez ces malades, il faut, préventivement utiliser le soufre thermal, qui en agissant sur les muqueuses des voies respira-

(1) Rapports de la diathèse lymphatique avec l'alcalose et les troubles du métabolisme calcique. Manifestations cliniques et thermales de cette diathèse chez l'adulte. R.-A. Casaubon : *La Science médicale pratique*, n° du 1er et du 15 juillet 1936.

toires supérieures et inférieures peut éviter l'apparition de dilatations bronchiques. Cela ne veut pas dire au contraire qu'il ne faille pas selon les cas mettre en œuvre un traitement antisyphilitique, faire une intervention chirurgicale sur le nez, enfin dans les formes déclarées, avoir recours aux injections d'alcool et surtout à la bronchoscopothérapie qui semble un des meilleurs moyens de traitement.

Le lavage des bronches, associé à l'aspiration par sonde souple paraît améliorer encore le résultat.

Nous pensons en effet qu'il faut savoir utiliser les eaux thermales, tôt dans l'évolution de ces affections, et qu'il faut savoir les utiliser, associées à d'autres traitements médicaux ou chirurgicaux qui ont fait leur preuve.

Au moment d'expédier ce numéro, nous nous apercevons que les figures 2 et 3 de l'article de Jean Lanos ont été interverties.

Nous prions nos lecteurs d'y prêter attention.

UN CAS DE KYSTE HYDATIQUE DU POUMON

PAR

Jean LANOS

Nous croyons utile de faire connaître l'observation détaillée d'un volumineux kyste hydatique du poumon gauche que nous avons eu l'occasion de suivre et d'opérer en avril-mai 1938.

L'erreur de diagnostic au début et les motifs qui excusent en partie cette erreur; la longue évolution avec un minimum de signes fonctionnels; quelques détails du traitement nous ont paru dignes d'intérêt.

Volontairement, nous limitons cet article à l'observation de la malade pour qu'elle soit versée — si elle en est jugée digne — au dossier déjà considérable du kyste hydatique du poumon.

Mme S..., 56, ans, couturière, entre à l'hôpital Saint-Joseph dans le service du Dr Lesourd, le 14 avril 1936.

Au début de 1936, c'est-à-dire trois mois auparavant, la malade se plaignant de petites crises de toux quinteuse dont l'une fut suivie d'une petite vomique fétide; de dyspnée légère et de *dysphagie*, avait consulté à l'hôpital Tenon.

Là, dit-elle, on avait parlé de pleurésie interlobaire mais la malade avait formellement refusé l'hospitalisation.

L'examen du Dr Lesourd révèle en effet des signes de pleurésie gauche avec fièvre. La matité remonte très haut en arrière.

La malade est néanmoins très euphorique. Elle insiste beaucoup pour expliquer qu'elle n'est pas malade; qu'elle est simplement un peu gênée pour respirer et surtout pour « avaler ». Cette dysphagie est gênante depuis quelques semaines, oblige la malade à faire un effort pour déglutir le bol alimentaire qui « passe » difficilement derrière le sternum.

La constatation de la matité, la fièvre qui oscille de 38°

à 38°5 inclinent à penser à une pleurésie purulente : une ponction exploratrice donne, en effet, du pus où l'examen bactériologique décèle le pneumocoque.

Je suis alors appelé à voir la malade. Mais, en me voyant, elle se récrie : elle ne veut pas être opérée, elle n'a jamais été malade, elle ne souffre pas et, si ce n'était cette dysphagie, très supportable, elle se sentirait très bien portante.

Une longue conversation est nécessaire pour faire comprendre à la malade la gravité de cette pleurésie purulente importante et la décider à l'intervention.

A ce point de l'observation, il est utile d'apporter les résultats de l'étude radiologique.

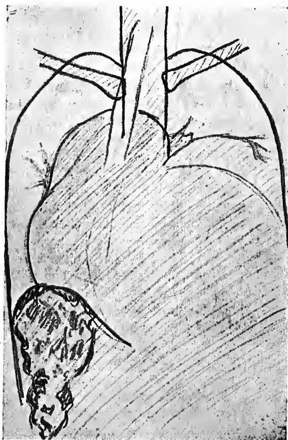


Fig. 1.

La radiographie faite à l'hôpital semble assez difficile à lire.

Presque tout l'hémithorax gauche est opaque. A la partie supérieure, l'ombre prend un contour arrondi, assez régulier : le sommet de la courbe atteint la clavicule; de chaque côté de cette ébauche de coupole, transparence normale sur quelques centimètres.

Le cœur est complètement repoussé à droite; la trachée est déviée à droite : on peut suivre son trajet en dehors du bord sternal.

La ponction pleurale positive ayant donné du pus à pneumocoque absorbe l'attention : l'abondance de l'épanchement qui s'oppose à la discrétion des signes fonctionnels n'est pas suffisamment prise en considération.

Il fallait, en effet, tenir compte des affirmations de la malade qui se trouvait « bien portante » et considérer qu'un épanchement de cette abondance avait dû se produire lentement, progressivement pour que le médiastin s'habitue, pour ainsi parler, à cette masse.

Mais le pus à pneumocoque absorbait l'attention et l'hypothèse d'une pleurésie enkystée ouverte récemment dans la cavité pleurale semblait la plus satisfaisante.

Cette idée s'imposait si bien à mon esprit, et à l'esprit des collègues auxquels je montrai la radiographie en demandant leur avis que je commis la faute de négliger une autre indication de la radiographie.

Celle-ci montrait en effet au centre de l'ombre hépatique une ombre « calcifiée » reliquat certain d'un kyste hydatique du foie.

J'opérai donc la malade le 23 avril 1936 avec le diagnostic de pleurésie purulente.

Sous anesthésie locale, je fis, suivant mon habitude, une ponction exploratrice de confirmation et d'indication : dans le septième espace intercostal, *à une profondeur un peu anormale*, je trouvai un pus gris, montant facilement dans la seringue.

Résection de la septième côte gauche, sur 5 cm. L'aspect des tissus fait immédiatement penser au kyste hydatique : la surface pleurale est irrégulière et, vers le pôle supérieur de l'incision, elle est comme soulevée par une bulle de liquide clair.

Après ponction de ce petit kyste dont le contour est parfaitement limpide, je me décide donc à tamponner la plaie pour obtenir une colescence des feuillets pleuraux. Cette com-

pression détermine presque immédiatement une quinte de toux et l'expectoration de plusieurs *vésicules flétries.*

Naturellement, dès le lendemain, j'interrogeai la malade avec plus de précision et je revis la radiographie.

Rien à l'interrogatoire ne pouvait être considéré comme argument utile. N'étant jamais sortie de France, la malade n'a jamais eu de chien; elle a passé presque toute son existence à Paris. Avant le début de l'année 1936, où dyspnée et dysphagie devinrent, par instant, gênantes, elle n'éprouva jamais aucun malaise : ni poussées d'urticaire, ni épistaxis, ni prurit. A peine se souvient-elle qu'à la fin de 1935 vers le mois de novembre, elle eut quelques quintes de toux.

Aussi, même avec l'assurance d'un diagnostic devenu évident, il fut très difficile encore cette fois de faire admettre à la malade qu'elle avait besoin d'autres soins; ... de deux interventions nouvelles. Elle reprenait son discours antérieur : se sentait très bien et la petite gêne qu'elle éprouvait passerait bien sans opération.

Je pus néanmoins la convaincre et trois jours après, je fis, sous anesthésie locale une résection large des septième et huitième côtes gauches et un tamponnement serré dans la plaie.

Le 7 mai, lorsque je jugeai que la plèvre pouvait être incisée sans danger, j'ouvris largement la région : pour parvenir jusque sur le kyste, il fallut traverser au bistouri une zone indurée, lardacée, épaisse de 4 à 5 centimètres.

Le kyste ouvert, les vésicules sortirent à flots, véritablement : vésicules flétries pour la plupart, mais aussi quelques vésicules jeunes, à contenu limpide.

Le nettoyage de cette vaste poche fut assez difficile mais fut heureusement réalisé sans incident et sans que l'état de la malade fût, à aucun moment inquiétant.

Drainage large de la cavité avec drains et mèches.

Le soir même et les jours suivants, le pansement fut, plusieurs fois par jour inondé de liquide et cette période du traitement fut troublée par un érythème intense de la peau au voisinage de la plaie et sur une assez large étendue.

Une radiographie de contrôle faite au début de juin montra un affaissement considérable de la poche : l'hémithorax gauche avait sur les 2/3 de sa hauteur repris une transparence normale.

Le pourtour de la poche était indiqué par une ligne sombre et délimitait une cavité plus claire.

Il fallait, de toute évidence, supprimer cette paroi, épaisse, scléreuse.

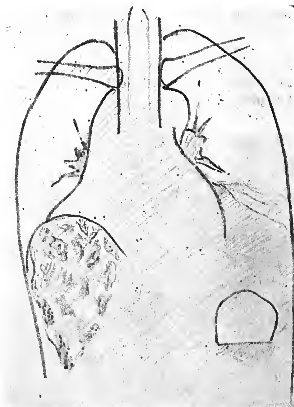


Fig. 2.

C'est alors que le Dr Descomps eut l'heureuse idée de proposer l'examen de la cavité avec le pleuroscope qui sert aux sections de brides et, si possible l'extirpation de la membrane, sous le contrôle du pleuroscope.

Donc au début de juin, ce projet fut réalisé : le pleuroscope permettait de voir une membrane lisse, brillante, nacrée, sillonnée de quelques plis et déjà, par endroits, détachée des plans profonds et flottants.

Avec une pince longuette, il fut possible d'extirper — en arrêtant les tractions aussitôt qu'elles « faisaient saigner » — un assez long lambeau de membrane, épaisse de 1/2 centimètre que l'examen histologique montrait : « *membrane ankystée* ».

Deux nouvelles endoscopies permirent d'extraire encore des lambeaux de la membrane, et à la fin de juillet la plaie opéra-

toire était réduite à l'état d'une fistule ne donnant à peu près plus rien — et la radiographie montrait un affaissement presque complet de la cavité.

Par ailleurs, l'état général était considérablement amélioré : augmentation de poids, disparition de la dyspnée et de la dysphagie.

Néanmoins, la radiographie montrait que la dextrocardie persistait, moins marquée cependant, le cœur ayant tendance à « reprendre sa place ».

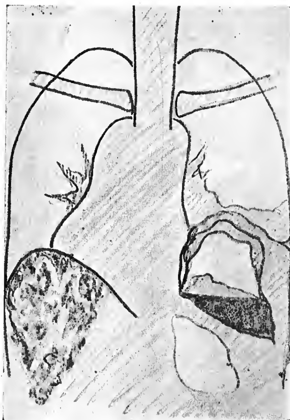


Fig. 3.

Revue en novembre 1936, et en janvier 1937, la malade est en excellent état. Tout malaise a disparu; la plaie est complètement cicatrisée; l'état général est excellent.

La radiographie faite en novembre montre encore une part de l'ombre cardiaque anormale à droite du sternum mais il

faut bien admettre que le retour à l'état normal du médiastin devra demander un assez long délai.

En somme les points qui nous ont semblé dignes d'intérêt sont les suivants :

1° Un kyste hydatique peut occuper presque toute la hauteur de l'hémithorax gauche en déterminant le minimum de signes fonctionnels même lorsqu'il existe une infection périkystique à pneumocoque, infection assez évoluée pour que la ponction ramène du pus;

2° La radiologie qui peut quelquefois être un élément si important, décisif même dans le diagnostic, peut aussi, en cas d'un kyste très volumineux, rester peu claire. J'ai revu, connaissant cette malade, l'article et les radiographies publiés dans la *Presse médicale* par le Dr Belot : je n'ai pas trouvé d'image comparable à celle que donnait la radiographie de cette malade;

3° La clinique — comme toujours — devait permettre le diagnostic; mais il fallait oublier — ou du moins il fallait mettre en sa place — la ponction exploratrice donnant du pus à pneumocoques;

4° Enfin, l'idée du Dr Descomps semble devoir être retenue. Il semble bien qu'il soit souvent possible avec le pleuroscope, d'inspecter la cavité et sous le contrôle de l'éclairage, progressivement, à petits coups prudents, de décoller et d'extraire la membrane. Ce procédé a pour lui son extrême simplicité; sa parfaite innocuité (à condition de rester prudent), puisqu'il peut être réalisé sans anesthésie, en plusieurs séances.

Cette dernière particularité nous a semblé mériter tout spécialement d'être indiquée afin qu'elle soit imitée et que dans de semblables circonstances nous connaissions les résultats de son emploi.

LES LIVRES NOUVEAUX

Traité de Thérapeutique biologique, par Gaston LYON. 1 vol. de 650 pages. Doin et Cie, éditeurs, 1937.

Aucun travail d'ensemble n'avait été jusqu'ici exclusivement consacré à la Thérapeutique biologique. Celui-ci est le premier; et malgré les difficultés rencontrées par l'auteur dans la conduite d'une tâche aussi originale, il représente dans son genre, une sorte de petit chef-d'œuvre.

On passe, à le lire, quelques heures fort agréables, car c'est un ouvrage vivant, attachant, emprunt d'un modernisme louable, mais non outrancier. Moderne d'inspiration, moderne d'expression, il expose, sur chaque sujet, tout ce qu'il est bon de savoir pour comprendre et pour appliquer. Tout y est mesuré et dosé avec bon sens; c'est une heureuse combinaison de la Théorie et de la Pratique. On consultera ce traité comme un formulaire biologique, mais un formulaire raisonné, qui concrétise les travaux actuels épars dans les revues, indique leurs sources principales, parle à l'intelligence autant qu'à la mémoire.

G. Lyon a réalisé sa tâche sous une forme à dessein accessible aux étudiants et à la masse des praticiens, tout en évitant de rebuter les uns et les autres par des détails purement abstraits.

Le Traité de Thérapeutique biologique comprend deux parties : la première a trait aux principales *médications biologiques*: la seconde, à *leurs applications aux maladies et syndromes*. L'énumération de quelques chapitres suffira à démontrer dans quel esprit il a été rédigé et quels renseignements on peut lui demander : citons dans la première partie les chapitres consacrés à la sérothérapie, à la vaccinothérapie, au bactériophage, à l'endocrinologie, à la transfusion du sang, à la vitaminothérapie, à la malariathérapie, à la pyrétothérapie en général...; dans la seconde, ceux qui traitent de l'azotémie, de la cholestérolémie, des maladies infectieuses et des septicémies, de l'anaphylaxie et des chocs, des diverses maladies d'organes, des dermatoses, etc.

TABLE DES MATIÈRES

I. — GASTRO-ENTÉROLOGIE (P. Hillemand)

II. — NUTRITION (E. Azerad et Gilbert-Dreyfus)

III. — DERMATO-SYPHILIGRAPHIE
(Les accidents du traitement antisyphilitique)
(G. Basch)

IV. — PÉDIATRIE (R. Clément et G. Dreyfus-Sée).
Le diabète sucré de l'enfant

V. — CHIRURGIE ENDOCRINIENNE
(Gilbert-Dreyfus et E. Azerad)

VI – THÉRAPEUTIQUE CARDIO-VASCULAIRE ET RÉNALE
(A. LAPORTE)

VII. – THÉRAPEUTIQUE DES MALADIES INFECTIEUSES
(R. WORMS)



VIII. – NEURO-PSYCHIATRIE (N. PÉRON)

IX. – THÉRAPEUTIQUE DES MALADIES DU SANG
(TH. BERTRAND-FONTAINE)

X. – APPAREIL RESPIRATOIRE (H. DESCOMPS)

Le Gérant : G. DOIN.

SOCIÉTÉ GÉNÉRALE D'IMPRIMERIE ET D'ÉDITION
1, RUE DE LA BERTAUCHE, SENS. — 3-37.